

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

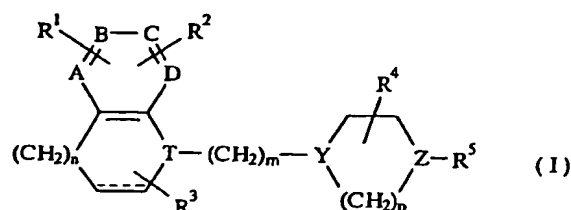


<b>(51) 国際特許分類6</b> C07D 211/22, 217/02, 221/04, 295/08, 295/10, 295/12, 295/18, 401/04, 401/14, 403/04, 405/14, 409/14, 417/14, 471/04, 491/056, 513/04, A61K 31/40, 31/435, 31/445, 31/47, 31/495, 31/535, 31/55	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO98/43956</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 1998年10月8日(08.10.98)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP98/01481  <b>(22) 国際出願日</b> 1998年3月31日(31.03.98)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平9/98433 1997年3月31日(31.03.97) JP 特願平9/366764 1997年12月26日(26.12.97) JP  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> エーザイ株式会社(EISAI CO., LTD.)(JP/JP) 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo, (JP) <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</b> 北澤則孝(KITAZAWA, Noritaka)(JP/JP) 〒302-0004 茨城県取手市取手1-12-21-105 Ibaraki, (JP) 上野賢嗣(UENO, Kohshi)(JP/JP) 〒305-0042 茨城県つくば市下広岡668-49 Ibaraki, (JP) 高橋恵子(TAKAHASHI, Keiko)(JP/JP) 〒300-1222 茨城県牛久市南3-19-1 ガーデンハウスK-N1 Ibaraki, (JP) 木村慎治(KIMURA, Teiji)(JP/JP) 〒305-0044 茨城県つくば市並木422棟-101 Ibaraki, (JP) 佐々木淳(SASAKI, Atsushi)(JP/JP) 〒305-0035 茨城県つくば市松代4-15-2-2-203 Ibaraki, (JP) 川野弘毅(KAWANO, Koki)(JP/JP) 〒305-0045 茨城県つくば市梅園2-1-7-201 Ibaraki, (JP)		岡部忠志(OKABE, Tadashi)(JP/JP) 〒300-0034 茨城県土浦市港町2-3-29 ファミールみつほA201 Ibaraki, (JP) 小松 誠(KOMATSU, Makoto)(JP/JP) 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前9-7-303 Ibaraki, (JP) 松永 孝(MATSUNAGA, Manabu)(JP/JP) 〒305-0003 茨城県つくば市桜2-36-6 Ibaraki, (JP) 榎田篤彦(KUBOTA, Atsuhiko)(JP/JP) 〒300-0817 茨城県土浦市永国1130-9 Ibaraki, (JP) <b>(74) 代理人</b> 弁理士 古谷 馨, 外(FURUYA, Kaoru et al.) 〒103-0012 東京都中央区日本橋堀留町1-8-11 日本橋TMビル Tokyo, (JP)  <b>(81) 指定国</b> AU, CA, CN, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, RU, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  添付公開書類 国際調査報告書
<b>(54) Title: 1,4-SUBSTITUTED CYCLIC AMINE DERIVATIVES</b>  <b>(54) 発明の名称 1,4-置換環状アミン誘導体</b>  <div style="text-align: center;"> </div> <p style="text-align: right;">(I)</p>		

(57)要約

セロトニン拮抗作用を有し、臨床上有用性の高い医薬、特に痙性麻痺の治療・改善・予防剤あるいは筋緊張状態を改善する中枢性筋弛緩剤である、新規な1,4-置換環状アミン誘導体を提供する。

下記一般式で表される1,4-置換環状アミン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。



(式中、A, B, C, D, T, Y, Zはそれぞれメチン基または窒素原子を、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>はそれぞれ置換基を、nは0または1~3の整数を、mは0または1~6の整数を、pは1~3の整数をそれぞれ意味する。)

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AM	アルメニア	FR	フランス	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AT	オーストリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SN	セネガル
AU	オーストラリア	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BG	ブルガリア	CW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	UA	ウクライナ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	US	米国
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CH	スイス	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CI	コートジボアール	IT	イタリア	NO	ノルウェー		
CM	カメルーン	JP	日本	NZ	ニュー・ジージーランド		
CN	中国	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
CZ	チェコ	KR	韓国	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		
ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア		

## 明 細 書

### 1, 4 - 置換環状アミン誘導体

#### 〔発明の分野〕

本発明は、セロトニン拮抗作用を有する、臨床上有用性の高い医薬、特に痙性麻痺の治療・改善・予防剤あるいは筋緊張状態を改善する中枢性筋弛緩剤に関する。

#### 〔発明の背景及び先行技術〕

筋肉の緊張は、姿勢の異常・疲労・背骨の加齢変化などが原因で、頸肩腕・腰背部の骨格筋に、こりあるいは痛みを生じる頸肩腕症候群や、肩関節の変化に外傷などの刺激が加わることにより、肩関節を構成する組織で炎症が起こる肩関節周囲炎、あるいは脳血管障害などの中枢神経系の障害によって、手足の筋肉の緊張が亢進して随意運動が障害される痙性麻痺など、多くの要因のいずれか、あるいはそれらが複合して生じ、日常生活に多大な影響を与える。

特に痙性麻痺においては、手足が突っ張る・こわばる・歩きづら、などの症状を伴い、日常生活に重大な支障を来す疾患である。

これらの疾患に対する治療は薬物治療が中心であり、現状では中枢性筋弛緩剤または末梢性筋弛緩剤が投与されている。

中枢性筋弛緩剤として具体的には、例えば塩酸トルペリゾン (Tolperisone hydrochloride)、バクロフェン (Baclofen)、塩酸チザニジン (Tizanidine hydrochloride)、クロルゾキサゾン (Chlorzoxazone) あるいはジアゼパム (Diazepam) などが用いられている。

また末梢性筋弛緩剤として具体的には、例えば塩化スキサメトニウム (suxamethonium chloride)、臭化バンクロニウム (Pancuronium bromide)、ダントロレンナトリウム (dantrolene sodium) などが用いられている。

中枢性筋弛緩剤は、中枢神経機構に選択的に働いて筋弛緩作用を示すものである。従って上位中枢に作用するものほど強力な筋弛緩作用が期待できるが、同時に錐体外路症状や眠気・だるさ・脱力などの神経症状も発現する問題点があり、効果と副作用のバランスがとれた薬剤はないのが現状であった。

またジアゼパムは、本来はマイナートランキライザーであり、不安・緊張・抑鬱などの精神症状を伴う場合はよいが、単なる筋緊張状態の改善には作用が強力すぎ、痙性麻痺は軽減しても、逆にふらつきが起こるなどの問題点もあった。

一方、末梢性筋弛緩剤である塩化スキサメトニウムや臭化バンクロニウムは、注射剤しか上市されておらず、連用することは難しかった。

またダントロレンナトリウムには注射剤以外に内服剤もあり、筋弛緩作用も比較的強いが、安全域が狭く筋脱力を来しやすい問題点があり、専門医以外では投与が難しかった。

このように、痙性麻痺などにおける筋緊張状態を改善する薬剤においては、臨床上有用性が高く、かつ安全性に優れた治療・改善剤はないのが現状であった。

#### 〔発明の開示〕

そこで本発明者らは、強力な筋緊張状態改善効果を有しつつ、安全性の高い痙性麻痺の治療・改善・予防剤あるいは中枢性筋弛緩剤

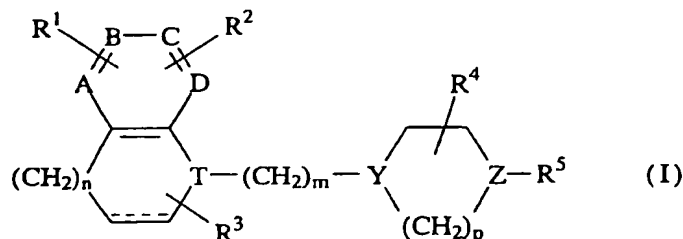


を求めて、セロトニン拮抗作用化合物を有する化合物に新たに注目し、鋭意研究を重ねてきた。その結果、下記一般式を有する新規な1,4-置換環状アミン誘導体またはその薬理学的に許容される塩が、優れた中枢性筋弛緩作用を有しており、かつ安全性にも優れており、前記課題を解決できることを見出し本発明を完成した。

従って本発明の目的は、従来の中枢性筋弛緩剤の問題点であった、上位中枢に作用するものほど強力な筋弛緩作用が期待できるが、同時に錐体外路症状や眠気・だるさ・脱力などの神経症状も発現する欠点を改善し、効果と副作用のバランスがとれた、臨床上有用性の高い新規な薬剤を提供することにある。

さらに本発明にかかる1,4-置換環状アミン誘導体(I)は、抗セロトニン作用を有する化合物として、うつ病、情緒障害、精神分裂病、睡眠障害、不安、脊髄損傷、血栓症、高血圧、脳循環障害、末梢循環障害あるいは薬物依存等の予防・治療・改善に対する有用性も期待できる。

ここで、本発明にかかる1,4-置換環状アミン誘導体(I)は下記一般式で表される。



式中、A、B、C、Dは同一または相異なってメチン基または窒素原

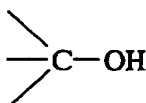
子を意味し、うち 2 以上がメチン基である。

下記一般式で表される結合は、単結合または二重結合を意味する。

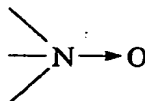


T は、メチン基または窒素原子を意味する。

Y、Z は同一または相異なって、メチン基、窒素原子、式



で表される基または式



で表される基を意味し、少なくとも一方は窒素原子である。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> は、同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキルスルホニルアミノアルキル基、低級ハロゲン化アルキルスルホニルアミノアルキル基、2-ピロリジノン-1-イル基、1-ヒドロキシ-1-(メトキシピリジル)メチル基、メトキシピリジルカルボニル基、1,3-プロパンスルタム-2-イル基、低級ヒドロキシピペリジルカルボニルアルキル基、低級ヒドロキシアルキルアミドアルキル基、低級ハロゲン化アルキルアミドアルキル基、低級ジハロゲン化アルキルアミドアルキル基、低級ヘテロアリールアミドアルキル基、低級ヒドロキシアルキルアミドアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アシル基、低級アルコキシアルコキシ基、シアノ基、低級アルキルスルホニル基、スルホニルアミド基、ヒドロキシ低級アルキル

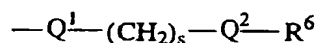
基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、N-低級アルキルアルキルスルホニルアミノ基、低級アシルアミノ基、置換されていてもよいアミノアルキル基、窒素原子が置換されていてもよい低級アシルアミノアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ヒドロキシイミノメチル基、(2-ピロリドン-1-イル)メチル基、(2-ピペリドン-1-イル)メチル基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基、シクロアルキルカルボニルアミノアルキル基、置換されていてもよいウレイド基、置換されていてもよいウレイド低級アルキル基、スクシイミド基、(スクシイミド-1-イル)低級アルキル基、アミド基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルバモイル低級アルキル基、置換されていてもよいチオカルバモイル低級アルキル基、ホルミル基、芳香族アシル基、ヘテロアリールカルボニル基、ハロゲン化低級アルキル基、(2-イミダゾリジノン-1-イル)メチル基、(2,4-イミダゾリジンジオン-3-イル)メチル基、(2-オキサゾリドン-3-イル)メチル基、(グルタリイミド-1-イル)メチル基、置換されていてもよいヘテロアリールヒドロキシアルキル基、シアノ低級アルキル基、1-ヒドロキシ低級シクロアルキル基、(2,4-チアゾリジンジオン-3-イル)メチル基、置換されていてもよい4-ピペリジルメチル基、ヘテロアリールアシル基、ピロリジニルカルボニル低級アルキル基、置換されていてもよいアミノスルホニルアルキル基、カルボキシ低級アルキル基または低級アルキルアミドアルキル基を意味する。またR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>

で置換されていてもよい脂環、置換されていてもよいヘテロ環またはアルキレンジオキシ基を形成してもよく、さらにこれらの環は置換されていてもよい。

$R^3$ は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ホルミル基、置換されていてもよいアラルキルオキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、置換されていてもよいスルファモイル基または窒素原子が置換されていてもよいスルファモイル低級アルキル基を意味する。

$R^4$ は、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、アリール基が置換されていてもよいアリールオキシアルキル基またはアリール基が置換されていてもよいアラルキルオキシアルキル基を意味する。

$R^5$ は、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、芳香族アシル基または式



で表される基を意味する。

[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ は共に単結合であるか、またはいずれか一方が単結合であり、他方が酸素原子、カルボニル基、式  $-NHC(=O)-$  で表される基、式  $-NHSO_2-$  で表される基または式  $>CH-R^7$  で表される基(式中  $R^7$ は水酸基、低級アルキル基またはハロゲン原子を意味する。)を意味する。

$s$ は、0または1~6の整数を意味する。

$R^6$ は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいベンゾヘテロアリール基、

1, 4-ベンゾジオキサニル基、1, 3-ベンゾジオキサリル基、ベンズチアゾリル基またはシアノ基から選ばれた基を意味する。]

nは、0、または1～3の整数を意味する。

mは、0または1～6の整数を意味する。

pは、1～3の整数を意味する。

ここで、上記定義におけるハロゲン原子としてさらに詳しくは、塩素原子、フッ素原子、臭素原子またはヨウ素原子を挙げることができる。

次に置換されていてもよいアミノ基としてさらに詳しくは、アミノ基と、例えばアミノ基が低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基などで置換された基を意味する。

また、低級アルキル基としてさらに詳しくは、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1～6のアルキル基を、低級アルコキシ基としてさらに詳しくは、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等の前記低級アルキル基に酸素原子が結合した基を、低級アシル基としてさらに詳しくは、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等の低級アルコキシ基にカルボニル基が結合した基を、低級アルコキシアルコキシ基としてさらに詳しくは、例えばメトキシメトキシ基、メトキシエトキシ基、メトキシプロポキシ基等の前記低級アルコキシ基がさらに低級アルコキシ基で置換された基を、低級アルキルスルホニル基としてさらに詳しくは、例えばメタンスルホニル基、エタンスルホニル基等の前記低級アルキル基にスルホニル基(-SO<sub>2</sub>-)が結合した基を、スルホニルアミド基として式(-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)で表される基を、ヒドロキシ低級アルキル

基としてさらに詳しくは、例えばヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基等の前記低級アルキル基が1個以上のヒドロキシ基で置換された基を、低級アルキルスルホニルアミノ基としてさらに詳しくは、例えばメタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、プロパンスルホニルアミノ基、ブタンスルホニルアミノ基、N-メチルメタンスルホニルアミノ基等の、前記低級アルキル基にスルホニルアミノ基 ( $-SO_2N<$ ) が結合した基を、低級アシルアミノ基としてさらに詳しくはアセトアミド基、プロピオンアミド基、ブチルアミド基等の炭素数2から6の低級脂肪酸が結合したアミノ基を、それぞれ挙げることができる。

また、窒素原子が置換されていてもよい低級アシルアミノアルキル基としてさらに詳しくは、例えばアセトアミドメチル基、アセトアミドエチル基、プロピオナミドメチル基、ブチルアミドメチル基等の前記低級アシル基がアミノ低級アルキル基に結合した基を挙げることができ、窒素原子がさらに低級アルキル基等で置換されていてもよい。

また、置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基としてさらに詳しくは、例えばベンゼンスルホニルアミノ基、トルエンスルホニルアミノ基等のアリール基にスルホニルアミノ基 ( $-SO_2NH-$ ) が結合した基またはそのアリール基がさらに置換された基を、低級アルキルスルホニルオキシ基としてさらに詳しくは、前記低級アルキル基にスルホニルオキシ基 ( $-SO_2-$ ) が結合した基を、置換されていてもよいアミノアルキル基としてさらに詳しくは、アミノ基が前記低級アルキル基に結合した基を挙げることができ、窒素原子がさらに低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基等で置換されていても

よい。

また、置換されていてもよいアリール基としてさらに詳しくは、例えばフェニル基、ナフチル基等またはそれらがさらに置換された基を挙げることができる。ここで好ましい置換基は、ハロゲン原子、低級アルコキシ基であり、さらに好ましくはフッ素原子、塩素原子およびメトキシ基である。またこれらの置換基は、同一または相異なる複数であってもよい。置換されていてもよいヘテロアリール基としてさらに詳しくは、例えばピリジル基、ピラジル基、ピリミジル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基等またはそれらがさらに置換された基を、置換されていてもよいアラルキル基としてさらに詳しくは、例えばベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基等またはそれらがさらに置換された基を、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基としてさらに詳しくは、例えばピリジルメチル基、ピリジルエチル基、ピラジルエチル基、ピリドンメチル基、ピロリドンメチル基、ピロリルメチル基、イミダゾリルメチル基、トリアゾリルメチル基、チアゾリルメチル基等またはそれらがさらに置換された基を、シクロアルキルカルボニルアミノアルキル基として、炭素数 3 から 8 のシクロアルキル基が結合したカルボニルアミノアルキル基をそれぞれ挙げることができる。

また、置換されていてもよいカルバモイル低級アルキル基としてさらに詳しくは、例えばカルバモイルメチル基 ( $\text{H}_2\text{NCOCH}_2-$ ) あるいはその窒素原子が低級アルキル基、シクロアルキル基、低級ヒドロキシアルキル基、低級ジヒドロキシアルキル基、低級カルバモイルアルキルカルバモイルアルキル基、低級ジアルキルアミノアルキル基、

低級シアノアルキル基、低級アルコシアルキル基、低級ハロゲン化アルキル基等で1または2置換された基を、置換されていてもよいチオカルバモイル低級アルキル基としてさらに詳しくは、例えばチオカルバモイルメチル基 ( $\text{H}_2\text{NCSCH}_2-$ ) あるいはその窒素原子が低級アルキル基等で置換された基をそれぞれ挙げるができる。

また、ヘテロアリアルカルボニル基としてさらに詳しくは、例えばピリジルカルボニル基、ピロリルカルボニル基、チアゾリルカルボニル基等を、ハロゲン化低級アルキル基として、クロロメチル基、フルオロメチル基、フルオロエチル基等のハロゲン原子で置換された低級アルキル基を挙げるができる。

また、置換されていてもよいヘテロアリアルヒドロキシアルキル基としてさらに詳しくは、例えばピリジルヒドロキシメチル基、チアゾリルヒドロキシメチル基、ピリミジルヒドロキシメチル基、ピロリルヒドロキシメチル基等を挙げるができる。

本発明にかかる1,4-置換環状アミン誘導体 (I) としてさらに具体的には、例えば以下の化合物を挙げるができるが、本発明はこれらに限定されない。

- (1) 1-[1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (2) 1-[1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (3) 1-[1-フェネチルピペリジン-4-イル]インドリン
- (4) 1-[1-(4-ブロモフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (5) 1-[1-(3-クロロフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (6) 1-[1-(4-クロロフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (7) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (8) 1-[1-(3-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン



- (9) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (10) 1-[1-(2, 4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (11) 1-[1-(3, 4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (12) 1-[1-(3, 5-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (13) 1-[1-(4-フルオロフェニルプロピル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (14) 1-[1-[2-(4-フルオロフェニル)プロピル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (15) 1-[1-(4-フルオロフェニルブチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (16) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]メチルインドリン
- (17) 1-[2-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]エチル]インドリン
- (18) 1-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (19) 1-[1-(3-メトキシフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (20) 1-[1-(4-ヒドロキシフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (21) 1-[1-(4-シアノフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (22) 1-[1-(3-ヒドロキシメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (23) 1-[1-(4-ヒドロキシメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]イ

ンドリン

(24) 1-[1-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェネチル]ピペリジン-4-イル]

インドリン

(25) 1-[4-[(1-ヒドロキシエチル)フェネチル]ピペリジン-4-イル]

インドリン

(26) 1-[1-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェネチル]ピペリジン-4-イル]インドリン

(27) 1-[1-(4-トリフルオロメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン

(28) 1-[1-(4-メタンスルホニルフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン

(29) 1-[1-(4-ニトロフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン

(30) 1-[1-(4-アミノフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン

(31) 1-[1-(4-メチルスルホニルアミノフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリンおよび1-[1-[4-ビス(メチルスルホニル)アミノフェネチル]ピペリジン-4-イル]インドリン

(32) 1-[1-(4-アセトアミドフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン

(33) 1-[1-(4-エチルアミノフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン

(34) 1-[1-(4-ヒドロキシイミノメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン

(35) 1-[1-(4-アミノメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン

(36) 1-[1-(4-アセトアミドメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]

インドリン

(37) 1-[1-(4-クロロアセトアミドメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン

(38) 1-[1-(4-メタンスルホニルアミノメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン

(39) 1-[1-(4-プロピオニルアミノメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]-3-メチルインドリン

(40) 1-[1-(4-カルバモイルフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン

(41) 1-[1-(4-N-イソプロピルカルバモイルメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン

(42) 1-[1-(4-スルファモイルフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン

(43) 1-[3-[(2-ヒドロキシエトキシ)フェネチル]ピペリジン-4-イル]インドリン

(44) 1-[1-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェネチル]ピペリジン-4-イル]インドリン

(45) 1-[1-[3, 4-ジ(ヒドロキシメチル)フェネチル]ピペリジン-4-イル]インドリン

(46) 1-[1-[3, 4-(メチレンジオキシ)フェネチル]ピペリジン-4-イル]インドリン

(47) 1-[1-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン

(48) 1-[1-[2-(4-メトキシフェニルスルホニルアミノ)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン

- (49) 1-[1-[2-(4-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (50) 1-[1-[2-(2-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (51) 1-[1-[2-(3-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (52) 1-[1-[2-(2-メトキシ-5-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (53) 1-[1-[2-(3-メトキシピリジン-5-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (54) 1-[1-[2-(2-シアノピリジン-5-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (55) 1-[1-[2-(2-ヒドロキシメチルピリジン-5-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (56) 1-[1-[2-(3-ヒドロキシメチルピリジン-5-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (57) 1-[1-(2,6-ジフルオロ-3-ピリジリエチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (58) 1-[1-[2-(2-チエニル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (59) 1-[1-[2-(3-チエニル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (60) 1-[1-(2-チアゾリリエチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (61) 1-[1-(4-メチル-5-チアゾリリエチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (62) 1-[1-[(インドール-3-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (63) 1-[1-[2-(6-ベンゾチアゾリル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (64) 1-[1-(5-メトキシ-2-チエニル)エチル]ピペリジン-4-イル]イン

ドリン

(65) 1-[1-(2-メトキシ-5-チアゾイル)エチルピペリジン-4-イル]インドリン

(66) 1-[1-(2-シアノ-5-チアゾリル)エチルピペリジン-4-イル]インドリン

(67) 1-(1-ピラジニルエチルピペリジン-4-イル)インドリン

(68) 1-[1-[2-(4-プロモピラゾール-1-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン

(69) 1-[1-[3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル]インドリン

(70) 1-[1-[3-(4-ヒドロキシメチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル]インドリン

(71) 1-[1-[3-(4-ヒドロキシエチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル]インドリン

(72) 1-[1-[4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル]ピペリジン-4-イル]インドリン

(73) 1-[1-[4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシブチル]ピペリジン-4-イル]インドリン

(74) 1-[1-(フタルイミド-1-イル)エチルピペリジン-4-イル]インドリン

(75) 1-[1-(4-フルオロベンザミド)エチルピペリジン-4-イル]インドリン

(76) 1-[1-[1-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパン-2-イル]ピペリジン-4-イル]インドリン

(77) 1-[1-[(1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-

イル]インドリン

(78) 1-[1-[3-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル]インドリン

(79) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)-3-メチルピペリジン-4-イル]インドリン

(80) 1-(1-ベンジル-3-ヒドロキシメチルピペリジン-4-イル)インドリン

(81) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)-3-ヒドロキシメチルピペリジン-4-イル]インドリン

(82) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)-3-ヒドロキシメチルピペリジン-4-イル]インドリン

(83) 1-[2-(4-アセトアミドメチルフェニル)エチル]-4-(インダン-1-イル)ピペリジン-1-オキシド

(84) 1-[1-エチル-3-(4-フルオロフェノキシメチル)ピペリジン-4-イル]インドリン

(85) 1-[1-エチル-3-(4-フルオロベンジルオキシメチル)ピペリジン-4-イル]インドリン

(86) 1-[1-エチル-3-(4-フルオロベンジルオキシメチル)ピペリジン-4-イル]インドリン

(87) 1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)インドリン-7-カルバルデヒド

(88) 1-[1-(4-(1-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-6-プロモインドリン

(89) 1-[1-(4-(1-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-6-ヒドロキシメチルインドリン

- (90) 1-[1-(4-*t*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノ  
メチルインドリン
- (91) 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-ブロモインドリン
- (92) 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-フルオロインドリン
- (93) 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-ホルミルインドリン
- (94) 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-ヒドロキシミノメチル  
インドリン
- (95) 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-アミノメチルインドリン
- (96) 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-アセトアミドメチルイン  
ドリン
- (97) 1-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトア  
ミドメチルインドリン
- (98) 1-[1-(4-クロロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミ  
ドメチルインドリン
- (99) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-5-メトキシ  
インドリン
- (100) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ブロモ  
インドリン
- (101) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ブロモ  
インドリン
- (102) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-クロロ  
インドリン
- (103) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-フルオ  
ロインドリン
- (104) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロ

キシインドリン

(105) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-4-メトキシインドリン

(106) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メトキシインドリン

(107) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-7-メトキシインドリン

(108) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6, 7-ジメトキシインドリン

(109) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ニトロインドリン

(110) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノインドリン

(111) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メチルアミノインドリン

(112) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-エチルアミノインドリン

(113) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-イソプロピルアミノインドリン

(114) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ジメチルアミノインドリン

(115) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドインドリン

(116) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メタンスルホニルアミノインドリン



- (117) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-エタン  
スルホニルアミノインドリン
- (118) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロパ  
ンスルホニルアミノインドリン
- (119) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(4-フル  
オロベンゼンスルホニルアミノ)インドリン
- (120) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(N-メチ  
ルメタンスルホニルアミノ)インドリン
- (121) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロ  
キシエトキシインドリン
- (122) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メタン  
スルホニルオキシインドリン
- (123) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-7-ヒドロ  
キシエトキシインドリン
- (124) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-シアノ  
インドリン
- (125) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルバ  
モイルインドリン
- (126) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ピロ  
リルカルボニル)インドリン
- (127) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセチ  
ルインドリン
- (128) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メタン  
スルホニルインドリン
- (129) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-チオカ

ルバモイルメチルインドリン

(130) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミルインドリン

(131) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシミノメチルインドリン

(132) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドリン

(133) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドリン

(134) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドリン

(135) 1-[1-(3-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドリン

(136) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシメチルインドリン

(137) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシエチル)インドリン

(138) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシプロピル)インドリン

(139) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)インドリン

(140) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシシクロブチル)インドリン

(141) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシシクロペンチル)インドリン

(142) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-クロロメチルインドリン

(143) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-フルオロメチルインドリン

(144) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-フルオロエチル)インドリン

(145) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-シアノメチルインドリン

(146) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン

(147) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルバモイルメチルインドリン

(148) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(メチルカルバモイルメチル)インドリン

(149) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(エチルカルバモイルメチル)インドリン

(150) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(n-プロピルカルバモイルメチル)インドリン

(151) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(イソプロピルカルバモイルメチル)インドリン

(152) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(イソブチルカルバモイルメチル)インドリン

(153) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(t-ブチルカルバモイルメチル)インドリン

(154) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(シクロ

プロピルカルバモイルメチル)インドリン

(155) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(テトラ  
メチレンカルバモイルメチル)インドリン

(156) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロピ  
オニルアミノメチルインドリン

(157) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(n-ブチ  
リル)アミノメチルインドリン

(158) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-イソブ  
チリルアミノメチルインドリン

(159) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-シクロ  
プロパンカルボキサミドメチルインドリン

(160) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メチル  
スルホニルアミノメチルインドリン

(161) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ウレイ  
ドメチルインドリン

(162) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-N-メチ  
ルアミノメチルインドリン

(163) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-N-メチ  
ルアセトアミドメチルインドリン

(164) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(N-メチ  
ルスルファモイルメチル)インドリン

(165) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-アセ  
トアミドエチル)インドリン

(166) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセト  
アミドエチルインドリン

- (167) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[(ピペリジン-4-イル)メチル]インドリン
- (168) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)メチル]インドリン
- (169) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[(1-エチルピペリジン-4-イル)メチル]インドリン
- (170) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]インドリン
- (171) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-ピリジル)インドリン
- (172) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-チアゾリル)インドリン
- (173) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-メチルピロール-2-イル)インドリン
- (174) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-ピリジル)メチル]インドリン
- (175) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-(2-ピリジル)メチル]インドリン
- (176) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(3-ピリジル)メチル]インドリン
- (177) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-(3-ピリジル)メチル]インドリン
- (178) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-4-ピリジルメチル]インドリン
- (179) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(4-ピリ

ジルメチル)インドリン

(180) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-ピリ  
ジルカルボニル)インドリン

(181) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒド  
ロキシ-1-(2-ピリジル)エチル]インドリン

(182) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-(2-  
ピリジル)エチル]インドリン

(183) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-ピリ  
ジルカルボニル)インドリン

(184) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒド  
ロキシ-1-(2-メトキシピリジン-3-イル)メチル]インドリン

(185) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-(2-  
メトキシピリジン-3-イル)メチル]インドリン

(186) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒド  
ロキシ-1-(2-メトキシピリジン-6-イル)メチル]インドリン

(187) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-(2-  
メトキシピリジン-6-イル)メチル]インドリン

(188) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒド  
ロキシ-1-(2-メトキシピリジン-5-イル)メチル]インドリン

(189) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-(2-  
メトキシピリジン-5-イル)メチル]インドリン

(190) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒド  
ロキシ-1-(2-ピリドン-5-イル)メチル]インドリン

(191) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒド  
ロキシ-1-(2-ジメチルアミノピリジン-5-イル)メチル]インドリン

- (192) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-クロロピリジン-5-イル)メチル]インドリン
- (193) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-(2-チアゾリル)-1-ヒドロキシメチル]インドリン
- (194) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-チアゾリルカルボニル)インドリン
- (195) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-(4-チアゾリル)-1-ヒドロキシメチル]インドリン
- (196) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-(5-チアゾリル)-1-ヒドロキシメチル]インドリン
- (197) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(ピリミジン-2-イル)メチル]インドリン
- (198) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(ピリミジン-5-イル)メチル]インドリン
- (199) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-ピロリル)メチル]インドリン
- (200) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-N, N-ジメチルアミノメチルインドリン
- (201) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(4-フルオロフェニル)インドリン
- (202) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-ピロリドン-1-イル)メチルインドリン
- (203) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-ピペリドン-1-イル)メチルインドリン
- (204) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(サクシ

ニミド-1-イル)メチルインドリン

(205) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(グルタルイミド-1-イル)メチルインドリン

(206) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-イミダゾリドニル)メチルインドリン

(207) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2, 4-イミダゾリジンジオン-3-イル)メチルインドリン

(208) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-オキサゾリドン-3-イル)メチルインドリン

(209) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2, 4-チアゾリジンジオン-3-イル)メチルインドリン

(210) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(ピロール-1-イル)メチルインドリン

(211) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(イミダゾール-1-イル)メチルインドリン

(212) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチルインドリンおよび1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)メチルインドリン

(213) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1, 2, 4-トリアゾール-2-イル)メチルインドリン

(214) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-チアゾリル)メチルインドリン

(215) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-3-(4-メトキシベンジル)インドリン



- (216) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-3-メチル  
インドリン
- (217) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-5-クロロ  
-6-アミノインドリン
- (218) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-5-クロロ  
-6-メタンスルホニルアミノインドリン
- (219) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-5-クロロ  
-6-メトキシインドリン
- (220) 1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ア  
ミノインドリン
- (221) 1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メ  
タンスルホニルアミノインドリン
- (222) 1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ア  
セトアミドインドリン
- (223) 1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ブ  
ロモインドリン
- (224) 1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ア  
セトアミドメチルインドリン
- (225) 1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カ  
ルバモイルメチルインドリン
- (226) 1-[1-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]ピペリジン-4-イル]  
-6-アセトアミドメチルインドリン
- (227) 1-[1-[4-(4-フルオロフェニル)ブチル]ピペリジン-4-イル]-  
6-アセトアミドメチルインドリン
- (228) 1-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メトキ

シインドリン

(229) 1-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-フルオロインドリン

(230) 1-[1-(4-スルファモイルフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メトキシインドリン

(231) 1-[1-(4-フルオロフェノキシプロピル)ピペリジン-4-イル]-6-ブロモインドリン

(232) 1-[1-(4-フルオロフェノキシプロピル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドリン

(233) 1-[1-[2-(6-ベンゾチアゾリル)エチル]ピペリジン-4-イル]-6-メトキシインドリン

(234) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]チアゾロ[5, 4-f]インドリン

(235) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノチアゾロ[5, 4-f]インドリン

(236) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-7-ヒドロキシ-(4a, 7a)-シクロヘキサノインドリンおよび1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-4-ヒドロキシ-(3b, 6a)-シクロヘキサノインドリン

(237) 1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-6-(4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)インドリン

(238) 1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-6-(4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)インドリン

(239) 1-(1-エチルピペリジニル)-4-(4-フルオロフェニル)インドリン

- (240) 1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル) インドリン
- (241) 1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル) インドリン
- (242) 1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-3-(4-メトキシベンジル) インドリン
- (243) 1-[(1-エチルピペリジン-4-イル)メチル]-3-(4-メトキシベンジル) インドリン
- (244) 1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-3-(4-フルオロベンジル) インドリン
- (245) 1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-3-(3-ピリジルメチル) インドリン
- (246) 1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-3-(3-メトキシフェネチル) インドリン
- (247) 1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-3-(3-フルオロフェネチル) インドリン
- (248) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル] インダン
- (249) 1-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-4-イル] インダン
- (250) 1-[4-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペラジン-1-イル]-6-メトキシインダン
- (251) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-メトキシインダン
- (252) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-エトキシカルボキシアミノインダン
- (253) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-メチルアミノインダン
- (254) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-[メチル-(4-トリフルオロ

ベンジル) アミノ] インダン

(255) 7-[4-ヒドロキシ-1-(4-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-5, 6-ジヒドロ-7H-ピリンジン

(256) 7-[1-(4-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イリデン]-5, 6-ジヒドロピリンジン

(257) 7-[1-(4-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-5, 6-ジヒドロ-7H-ピリンジン

(258) 7-[4-(4-フルオロフェネチル) ピペラジン-1-イル]-5, 6-ジヒドロ-7H-ピリンジン

(259) 1-[1-(4-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-6-クロロ-7-アザインドリン

(260) 1-[1-(4-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-7-アザインドリン

(261) 1-[1-(4-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-6-フルオロ-7-アザインドリン

(262) 1-[1-(2, 4-ジフルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-6-クロロ-7-アザインドリン

(263) 1-[1-(4-メトキシフェネチル) ピペリジン-4-イル]-6-クロロ-7-アザインドリン

(264) 1-[1-(4-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-6-アザインドリン

(265) 5-[1-(4-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イリデン]-7-メチル-5, 6-ジヒドロシクロペンタピラジン

(266) 5-[1-(4-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-7-メチル-5, 6-ジヒドロ-5H-シクロペンタピラジン

- (267) 1-[1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン
- (268) 1-[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン
- (269) 1-[1-(4-シアノプロピル)ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン
- (270) 1-[1-[2-(2-チエニル)エチル]ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン
- (271) 1-[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]-7, 8-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン
- (272) 1-[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]-7, 8-メチレンジオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン
- (273) 1-[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-8-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン
- (274) 1-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン
- (275) 1-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン
- (276) 1-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-フルオロエチル]ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン
- (277) 1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ピペリジン
- (278) 1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-[6-(2-ヒドロキシ)エトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]ピペリジン
- (279) トランス-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-メトキシ-2-(4

- トリフルオロメチルフェノキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン
- (280) 1-[4-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペラジン-1-イル]-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン
- (281) 1-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペラジン-1-イル]-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン
- (282) 1-(4-フルオロフェネチル)-4-(2-メトキシベンゾシクロヘプタン-9-イル)ピペラジン
- (283) 5-[4-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペラジン-1-イル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン
- (284) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-5, 6-メチレンジオキシインドリン
- (285) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドール
- (286) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(N-イソプロピルカルバモイルメチル)インドール
- (287) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-メチルピロール-2-イル)インドール
- (288) 1-[1-(4-アセトアミドメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドール
- (289) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-シアノインドール
- (290) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)-3-メチルピペリジン-4-イル]インドール
- (291) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ホモピペリジン-4-イル]-6-メトキシインドリン

- (292) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピロリジン-3-イル]-6-メトキシインドリン
- (293) 3,3-ジメチル-1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロモインドリン
- (294) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(エチルカルバモイルメチル)インドール
- (295) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[N-(シクロプロピルカルバモイル)メチル]インドール
- (296) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[N-(イソブチルカルバモイル)メチル]インドール
- (297) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(n-プロピルカルバモイルメチル)インドール
- (298) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(テトラメチレンカルバモイルメチル)インドール
- (299) 1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルバモイルメチルインドール
- (300) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルメチルインドール
- (301) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ジメチルカルバモイルメチルインドール
- (302) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イルカルボニルメチル)インドール
- (303) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[ビス(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルメチル]インドール
- (304) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1,3-ジ

ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバモイルメチルインドール

(305) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルバモイルメチルインドール

(306) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(カルバモイルメチル)カルバモイルメチルインドール

(307) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイルメチルインドール

(308) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-シアノメチルカルバモイルメチルインドール

(309) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-メトキシエチル)カルバモイルメチルインドール

(310) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-フルオロエチル)カルバモイルメチルインドール

(311) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[2-(エチルカルバモイル)エチル]インドール

(312) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]カルバモイルメチルインドール

(313) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]カルバモイルメチルインドール

(314) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(ピリジン-4-イル)メチルカルバモイルメチルインドール

(315) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]カルバモイルメチルインドール

(316) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メチルカルバモイルメチルインドール



- (317) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-メトキシピリジン-5-イルカルボニル)インドール
- (318) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[(2-メトキシピリジン-5-イル)ヒドロキシメチル]インドール
- (319) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシプロピル)インドール
- (320) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)インドリン
- (321) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-ヒドロキシプロピル)インドール
- (322) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メタン  
スルホンアミドメチルインドール
- (323) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-イソプロ  
ピルスルホンアミドメチルインドール
- (324) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6--n-プロ  
ピルスルホンアミドメチルインドール
- (325) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-クロ  
ロプロピル)スルホンアミドメチルインドール
- (326) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1,3-ブ  
ロパンスルタム-2-イル)メチルインドール
- (327) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロピ  
オニルアミノメチルインドール
- (328) 3-クロロ-1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]  
-6-アセトアミドメチルインドール
- (329) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(4-ヒド

ロキシブチロイルアミドメチル)インドール

(330) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシエトキシインドール

(331) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メタンスルホニルインドール

(332) 1-[1-(2, 6-ジフルオロ-3-ピリジルエチル)ピペリジン-4-イル]インドール

(333) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-フルオロインドール

(334) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]チアゾロ[5, 4-f]インドール

(335) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(N-メチルメタンスルホニルアミノ)インドール

(336) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メタンスルホニルオキシインドール

(337) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルバモイルインドール

(338) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(N-メチルスルファモイルメチル)インドール

(339) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドインドール

(340) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1, 2-ジヒドロキシプロパン-3-イル)カルバモイルメチルインドール

(341) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(ピリジン-2-イル)メチルカルバモイルメチルインドール

- (342) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メチルカルバモイルメチルインドール
- (343) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-アセチルピペリジン-4-イル)メチルカルバモイルメチルインドール
- (344) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-エチルカルバモイルメチルインドール
- (345) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-エチルピペリジン-4-イル)メチルカルバモイルメチルインドール
- (346) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルメチルインドール
- (347) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1,3-ジオキソラン-2-イルメチル)カルバモイルメチルインドール
- (348) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドール
- (349) 1-[1-(4-クロロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドール
- (350) 1-[1-(3-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドール
- (351) 1-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドール
- (352) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドール
- (353) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2,4-イミダゾリジンジオン-3-イル)メチルインドール
- (354) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-イソブ

チリルアミノメチルインドール

(355) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-イミ  
ダゾリドニル)メチルインドール

(356) 1-[1-[4-(4-フルオロフェニル)ブチル]ピペリジン-4-イル]-  
6-アセトアミドメチルインドール

(357) 1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ア  
セトアミドメチルインドール

(358) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-ピロ  
リドン-1-イル)メチルインドール

(359) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-N-メチ  
ルアセトアミドメチルインドール

(360) 1-[1-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]ピペリジン-4-イル]-  
6-アセトアミドメチルインドール

(361) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-N-メチ  
ルアミノメチルインドール

(362) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(n-ブチ  
リル)アミノメチルインドール

(363) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-シクロ  
プロパンカルボキサミドメチルインドール

(364) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロ  
キシアセトアミドメチルインドール

(365) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ジフル  
オロアセトアミドメチルインドール

(366) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-フルオ  
ロアセトアミドメチルインドール

- (367) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-クロ  
ロプロピオニルアミノ)メチルインドール
- (368) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-イミダ  
ゾカルボニルアミノメチルインドール
- (369) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-ヒド  
ロキシプロピオニルアミノ)メチルインドール
- (370) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-3-ホルミ  
ル-6-アセトアミドメチルインドール
- (371) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-3-ヒドロ  
キシイミノ-6-アセトアミドメチルインドール
- (372) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-3-ヒドロ  
キシメチル-6-アセトアミドメチルインドール
- (373) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-クロロ  
アセトアミドメチルインドール
- (374) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ブロモ  
アセトアミドメチルインドール
- (375) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(N, N-ジ  
メチルアミノアセトアミド)メチルインドール
- (376) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[(ピペ  
リジン-1-イル)アセトアミド]メチルインドール
- (377) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-プロ  
モプロピオニルアミノ)メチルインドール
- (378) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-N, N  
-ジメチルアミノプロピオニル)アミノメチルインドール
- (379) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[3-(ピ

ペリジン-1-イル)プロピオニルアミノ)メチルインドール

(380) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロピ  
オニルアミノメチルインドール

(381) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-フルオ  
ロアセトアミドメチルインドール

(382) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-ヒド  
ロキシプロピオニルアミノ)メチルインドール

(383) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロ  
キシアセトアミドメチルインドール

(384) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メトキ  
シカルボニルアミノメチルインドール

(385) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-N, N-ジ  
メチルアミノカルボニルアミノメチルインドール

(386) 1-[1-(2-(3-ピリジル)エチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセト  
アミドメチルインドール

(387) 3-シアノ-1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]  
-6-アセトアミドメチルインドール

(388) 1-[4-[(1-ヒドロキシエチル)フェネチル]ピペリジン-4-イル]  
-6-アセトアミドメチルインドール

(389) 1-[1-(4-ブromoフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトア  
ミドメチルインドール

(390) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミ  
ルインドール

(391) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロ  
キシメチルインドール

(392) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシエチル)インドール

(393) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ウレイドメチルインドール

(394) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-メチルウレイド)メチルインドール

(395) 3,3-ジメチル-1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドインドリン

(396) 2,2-ジメチル-1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メトキシインドリン

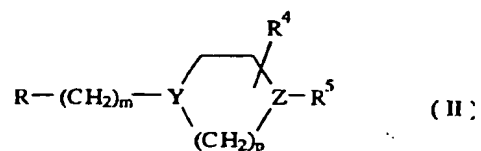
(397) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-メチルウレイド)メチルインドール

なお本発明にかかる1,4-置換環状アミン誘導体(I)においては、光学異性体あるいは幾何異性体が存在することもあるが、本発明は限定されずいずれか一種の光学異性体でもよく、混合物であってもよい。また幾何異性体についても同様に限定されず、いずれか一種あるいは混合物であってもよい。さらに結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形単一あるいは混合物であってもよく、無水物以外に水和物であってもよい。

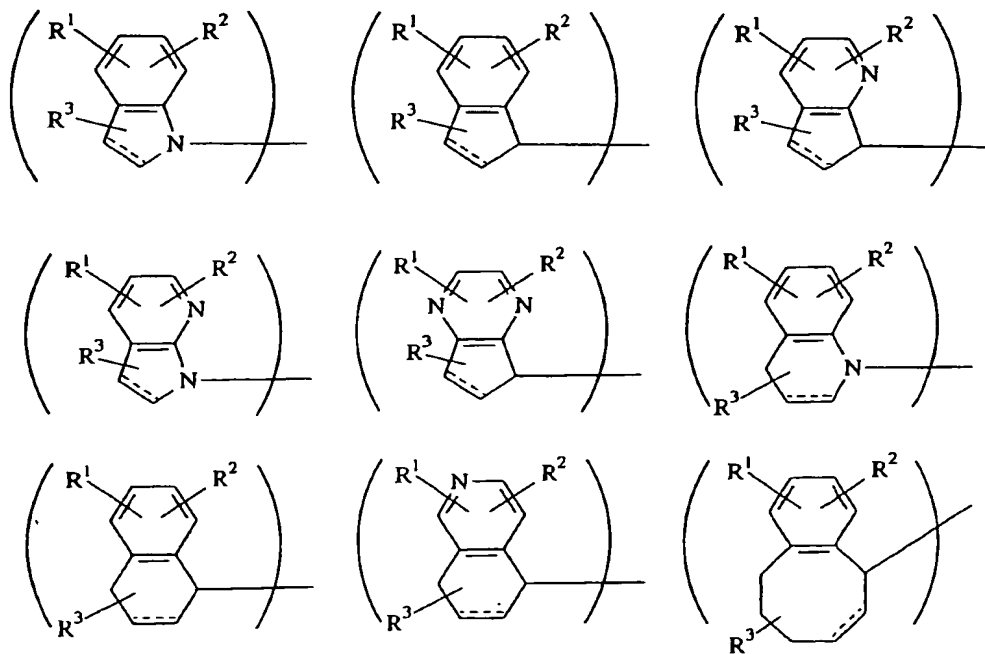
また本発明における薬理学的に許容される塩とは、本発明にかかる1,4-置換環状アミン誘導体(I)と塩を形成するものであれば限定されないが、具体的には例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩などの無機酸の付加塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩などの有機酸

の付加塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩などのスルホン酸の付加塩、アミノ酸の付加塩などを挙げることができ、好ましくは塩酸塩、シュウ酸塩である。

次に、本発明にかかる1,4-置換環状アミン誘導体(II)は下記一般式で表される。



Rは下記置換基から選ばれた1種を意味し、





(式中、下記一般式で表される結合、

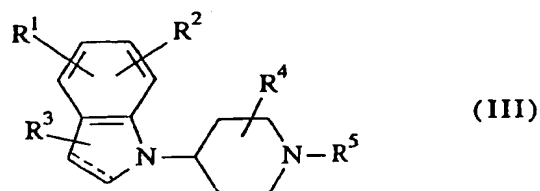


および $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ は前記と同様の意味を有する。)

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $m$ 、 $p$ は前記と同様の意味を有する。

1,4-置換環状アミン誘導体(II)の具体例としては、前記1,4-置換環状アミン誘導体(I)と同様の例を挙げることができるが、それらには限定されない。

また、本発明にかかる1,4-置換環状アミン誘導体(III)は下記一般式で表される。

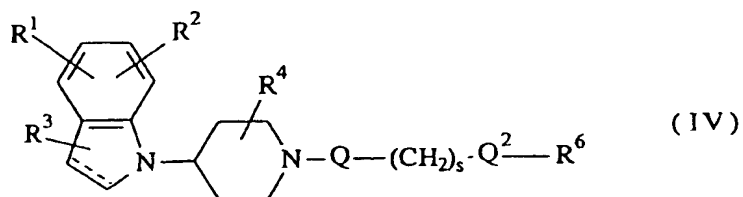


式中、下記一般式で表される結合、



および $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ は前記と同様の意味を有する。

さらに、本発明にかかる1,4-置換環状アミン誘導体(IV)は下記一般式で表される。

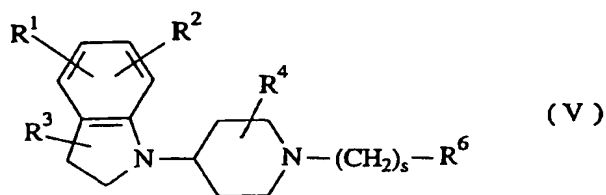


式中、下記一般式で表される結合、



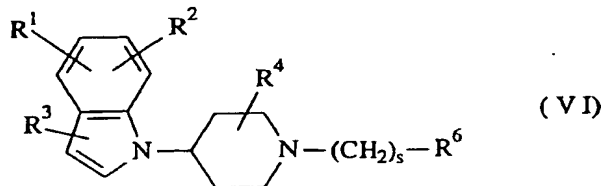
および $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $s$ は前記と同様の意味を有する。

続いて、本発明にかかる1,4-置換環状アミン誘導体(V)は下記一般式で表される。



式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $s$ は前記と同様の意味を有する。

最後に、本発明にかかる1,4-置換環状アミン誘導体(VI)は下記一般式で表される。



式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $s$ は前記と同様の意味を有する。

ここで、本発明にかかる1,4-置換環状アミン誘導体(I)～(VI)の中でも、薬理作用あるいは安全性上の見地から特に好ましくは、例えば以下の化合物を挙げることができる。

(1) 1-[1-(4-アセトアミドメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン

- (2) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルバモイルインドリン
- (3) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メタンスルホニルインドリン
- (4) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドリン
- (5) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシエチル)インドリン
- (6) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(n-プロピルカルバモイルメチル)インドリン
- (7) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(イソプロピルカルバモイルメチル)インドリン
- (8) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ウレイドメチルインドリン
- (9) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-N-メチルアセトアミドメチルインドリン
- (10) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-(4-チアゾリル)-1-ヒドロキシメチル]インドリン
- (11) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドール

また、本発明化合物のLD<sub>50</sub>値は極めて高く、安全性は極めて高い。

なお、W096/23784号公報、特表平8-512,299(W095/01976)号公報、W097/06155公報等には、インドリン骨格あるいはインダン骨格を有する化合物が開示されているが、本発明にかかる1,4-置換環状アミン誘導体(I)～(VI)とは構造上全く異なる化合物である。

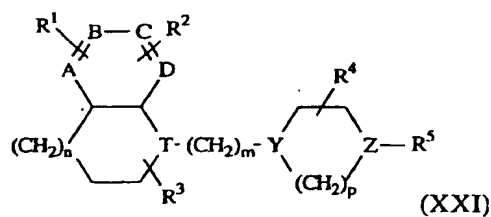
本発明は、上記化合物又はその薬理学上許容できる塩の有効量を人に投与してセロトニン拮抗作用が有効な疾患を治療する方法や、上記化合物又はその薬理学上許容できる塩をセロトニン拮抗作用が有効な疾患の治療に用いることを提供する。

本発明は、次の様態を含む。

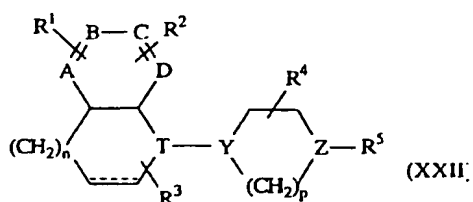
(1)

==

が単結合であり、式 (XXI) で表される 1, 4-置換環状アミン誘導体又はその薬理的に許容される塩。



(2)  $m$  が 0 であり、式 (XXII) で表される 1, 4-置換環状アミン誘導体又はその薬理的に許容される塩。



(3)  $m$  が 1-6 である式 (I) の 1, 4-置換環状アミン誘導体又はその薬理的に許容される塩。

これには、

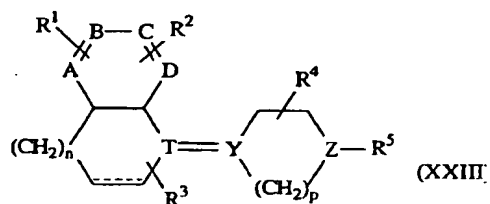
(16) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン  
-4-イル]メチルインドリン

(17) 1-[2-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン  
-4-イル]エチル]インドリン

(243) 1-[(1-エチルピペリジン-4-イル)メチル]  
-3-(4-メトキシベンジル)インドリン

を含む。

(4) 下記式 (XXIII) で表される 1, 4-置換環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。



これには、

(256) 7-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン  
-4-イリデン]-5, 6-ジヒドロピリジン

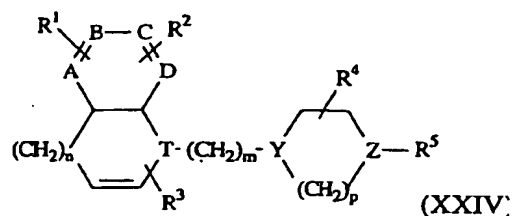
(265) 5-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン  
-4-イリデン]-7-メチル-5, 6-ジヒドロ  
シクロペンタピラジン

を含む。

(5)



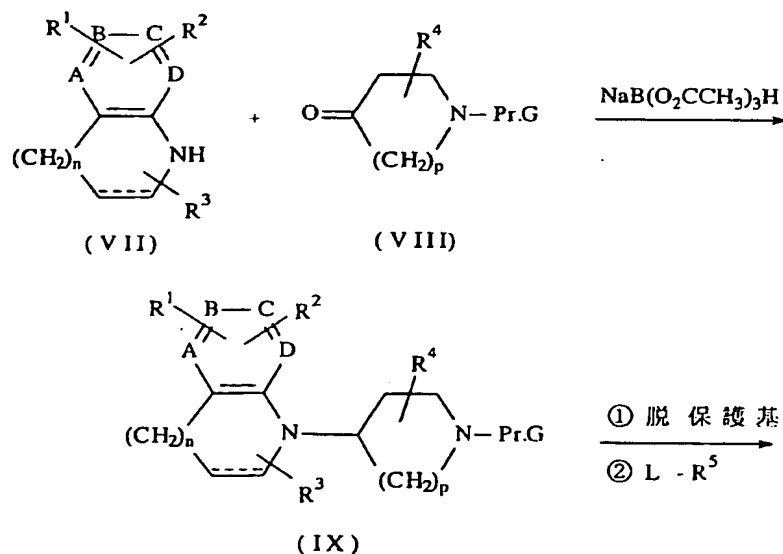
が二重結合であり、式 (XXIV) で表される 1, 4-置換環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

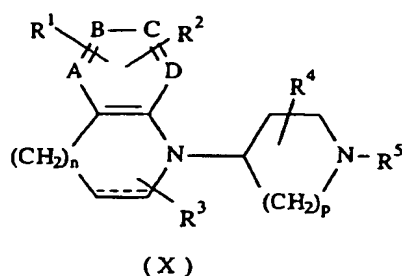


次に、本発明にかかる1,4-置換環状アミン誘導体 (I) の製造法は限定されないが、例えば以下のようにして製造することができる。

(I) T=窒素原子、m=0、Y=メチン基、Z=窒素原子の場合

この場合は還元的アミノ化の常法、例えば丸善発行、新実験化学講座14-III、1380頁に記載された方法に従って、縮合環状アミン (VII) と環状ケトン (VIII) を還元剤の存在下に反応させて1,4-置換環状アミン誘導体 (IX) とし、続いて必要に応じて保護基を除き、さらに置換基R<sup>5</sup>を導入することにより合成できる。本反応を化学反応式で表せば、以下の通りである。





[式中、下記一般式で表される結合は、単結合または二重結合を意味する。



A、B、C、D、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、n、pは前記と同様の意味を有する。またPr、Gは水素原子または保護基(protecting group)を、Lは水酸基、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基等の脱離基を意味する。]

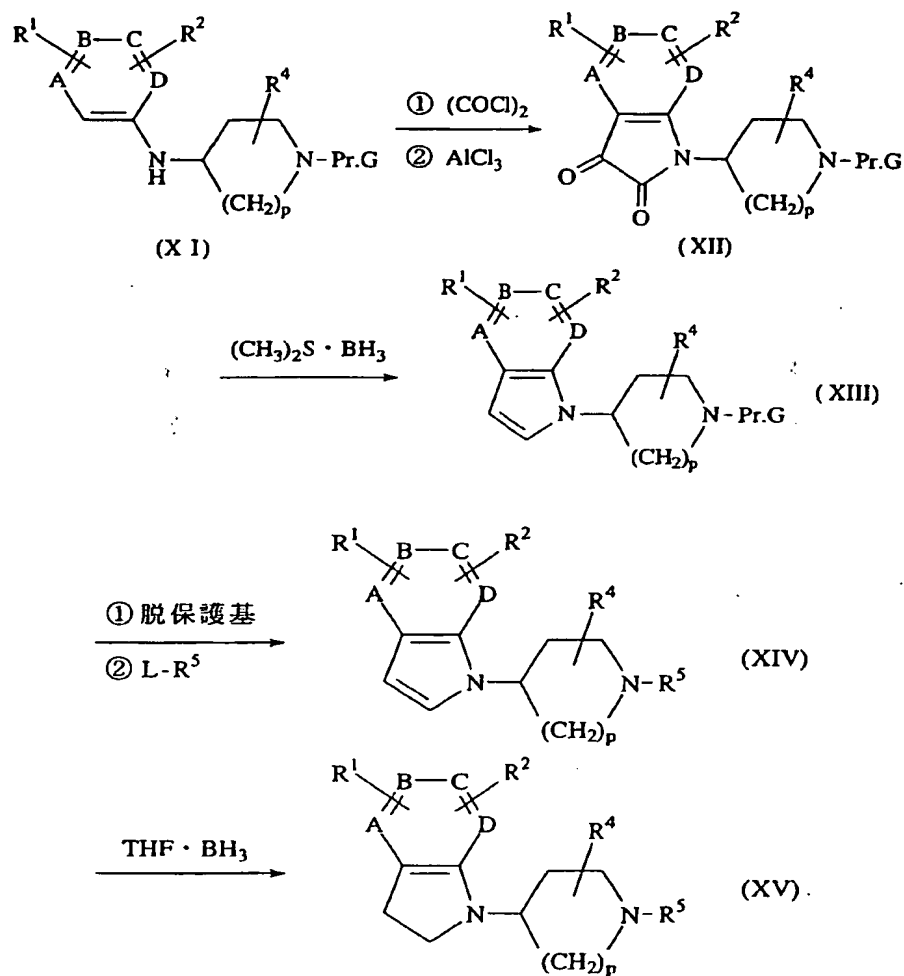
また、置換基 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ をさらに化学修飾して、1,4-置換環状アミン誘導体の周辺化合物を合成することもできる。

ここで還元剤としては、通常還元的 N-アルキル化に用いられるものであれば限定されないが、好ましくはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム等を挙げることができる。

## (2) T=窒素原子、n=0、m=0、Y=メチン基、Z=窒素原子の場合

(1)の別法として、特に1,4-置換環状アミン誘導体(I)においてn=0の場合、アミン(XI)を塩化オキサリルで処理し、続いて塩化アルミニウムで処理してジケトン体(XII)とし、次いで還元してインドール誘導体(XIII)とし、これを必要に応じて保護基を除き続いて置換基 $R^5$ を導入してインドール誘導体(XIV)が得られる。これを還元するこ

とによりインドリン誘導体 (XV) が合成できる。本反応を化学反応式で表せば、以下の通りである。



[式中、下記一般式で表される結合、



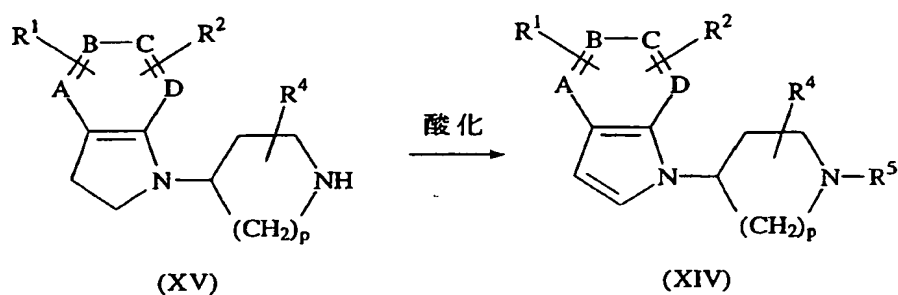
およびA、B、C、D、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、p、Pr.G、Lは前記と同様の意味を有する。]

(3) T=窒素原子、n=0、m=0、Y=メチン基、Z=窒素原子でインドール



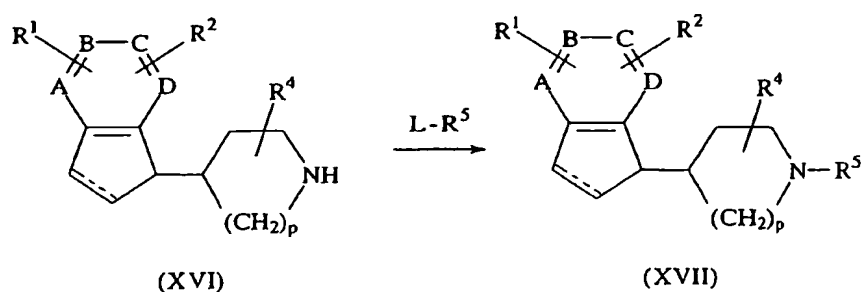
### 誘導体の場合

上記(2)でインドール誘導体(XIV)として得られる以外に、インドリン誘導体(XV)を常法により酸化しても、インドール誘導体(XIV)を得ることができる。この際に用いる試薬・触媒は限定されないが、活性二酸化マンガンがより好ましい。



#### (4) $T$ =メチン基、 $n=0$ 、 $m=0$ 、 $Y$ =メチン基、 $Z$ =窒素原子の場合

1-(ピペリジン-4-イル)インダン誘導体(XVI)に、置換基 $R^5$ を導入することにより合成できる。本反応を化学反応式で表せば、以下の通りである。



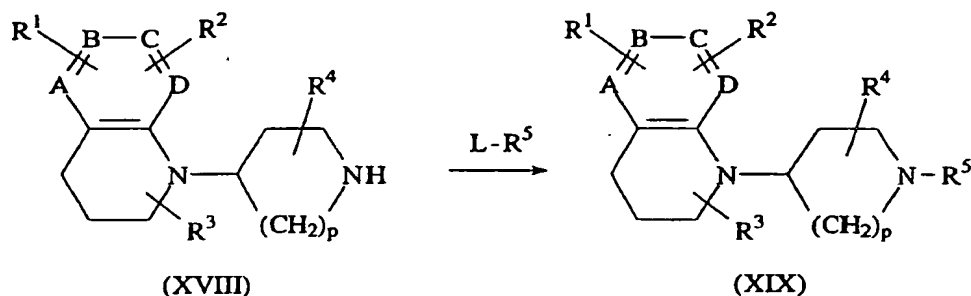
[式中、下記一般式で表される結合、

----

およびA、B、C、D、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、p、Lは前記と同様の意味を有する。]

(5) I=窒素原子、n=1、m=0、Y=メチン基、Z=窒素原子の場合

1-(4-ピペリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン誘導体 (XVII I) に、置換基 $R^5$ を導入することにより合成できる。本反応を化学反応式で表せば、以下の通りである。



[式中、下記一般式で表される結合、

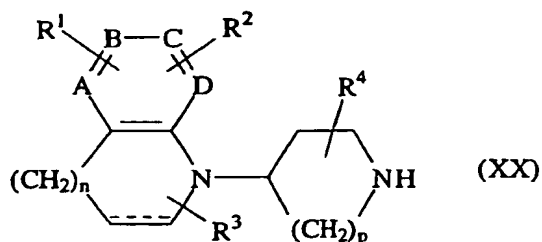


およびA、B、C、D、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、p、Lは前記と同様の意味を有する。]

本願にかかる1,4-置換環状アミン誘導体 (I) のうち、上記 (1) ~ (4) 以外の構造を有する化合物は、後述の実施例と同様にして製造することができる。

次に、本発明にかかる1,4-置換環状アミン誘導体 (I) の製造にあたり、下記一般式で表される4-置換環状アミン誘導体 (XX) は新規化合物であり、セロトニン拮抗作用を有し、臨床上有用性の高い医薬、特に痙攣性麻痺の治療・改善・予防剤あるいは筋緊張状態を改善する

中枢性筋弛緩剤である1,4-置換環状アミン誘導体(I)～(VI)の製造中間体として有用である。



式中、下記一般式で表される結合、



およびA、B、C、D、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、n、pは前記と同様の意味を有する、ただしR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>がすべて水素原子である場合を除く。

4-置換環状アミン誘導体(XX)としてさらに具体的には、例えば以下の化合物を挙げることができるが、これらには限定されない。

- (1) 1-(ピペリジン-4-イル)-6-フルオロインドリン
- (2) 1-(ピペリジン-4-イル)-6-ブロモインドリン
- (3) 1-(ピペリジン-4-イル)-6-ニトロインドリン
- (4) 1-(ピペリジン-4-イル)-6-メトキシインドリン
- (5) 1-(ピペリジン-4-イル)-6-アセトアミドメチルインドリン
- (6) 1-(ピペリジン-4-イル)-6-フルオロインドール
- (7) 1-(ピペリジン-4-イル)-6-ブロモインドール
- (8) 1-(ピペリジン-4-イル)-6-ニトロインドール
- (9) 1-(ピペリジン-4-イル)-6-メトキシインドール
- (10) 1-(ピペリジン-4-イル)-6-アセトアミドメチルインドール

次に本発明化合物の投与剤型としては、例えば散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤などの経口製剤、軟膏、貼付剤、坐剤等の外用剤および注射製剤が挙げられる。製剤化の際には、通常の製剤担体を用いて常法により製造することができる。

すなわち経口製剤を製造するには、1,4-置換環状アミン誘導体またはその薬理学的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。

また注射用製剤を製造する際には、1,4-置換環状アミン誘導体またはその薬理学的に許容される塩にpH調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。

外用剤を製造する方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。

使用する基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて他の分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

本発明における1,4-置換環状アミン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の臨床投与量は、症状、重症度、年齢、合併症などによって異なり限定されず、また塩の種類・投与経路などによっても異なるが、通常成人1日あたり0.01mg～1000mgであり、好ましくは0.1mg～500mgであり、さらに好ましくは0.5mg～100mgであり、これを経口、静脈内、坐剤としてまたは経皮投与する。

次に、本発明化合物のセロトニン1A、セロトニン2各受容体結合試験結果を発明の効果として、また $\alpha 1$ アドレナリン受容体結合試験結果を安全性の効果として掲げる。

なおセロトニン拮抗作用を有する化合物が、痙性麻痺の治療・改善・予防剤あるいは筋緊張状態を改善する中枢性筋弛緩剤となりうることは、例えば以下の刊行物に記載されている。

(1) 医薬出版発行、最新医学事典第1版3刷、809頁、「セロトニン」の項

(2) Williams & Wilkins発行、Stedman's Medical Dictionary 24th edition、1277頁、「serotonin」の項

(3) 神経進歩、37(3)、459-467、1993.

(4) 医薬ジャーナル、30(8)、2030-2068、1994.

(5) DN&P、5(8)、453-460、1992.

(6) Annals of Neurology、30(4)、533-541、1991.

また $\alpha 1$ アドレナリン受容体結合能の低い化合物は、起立性低血圧等、血圧に影響を与えにくく、より安全性の高い薬剤である。

#### 〔発明の効果〕

(1) セロトニン1A、セロトニン2、 $\alpha 1$ アドレナリン各受容体結合試験

#### 方 法

##### (試薬)

本試験においては以下の試薬を用いた。

1) セロトニンビノキサレート (5-HT binoxalate, シグマ社製)

2) メチセルギド・マレイン酸塩 (Methysergide maleate, RBI社製)

また、放射性標識化合物として以下の試薬 (NEN社製) を用いた。

- 3) [ $^3\text{H}$ ] 8-ヒドロキシ-ジプロピルアミノテトラリン (8-OH-DPAT)
- 4) [ $^3\text{H}$ ] ケタンセリン塩酸塩 (Ketanserin hydrochloride)
- 5) [ $^3\text{H}$ ] プラゾシン (Prazosin)

これらの試薬および検体化合物のうち水に不溶性の化合物はエタノールに溶解後、蒸留水で希釈してエタノール濃度10%に調製した。また、メチセルギド・マレイン酸塩は蒸留水に溶解して使用した。

(動物)

6～8週齢のSD系ラットを使用した。

(受容体源の調製)

ラットをギロチンにより屠殺し大脳を摘出した。海馬および皮質を分離し、海馬はセロトニン1A、大脳皮質はセロトニン2の各受容体結合試験に用いた。

海馬については湿重量の50倍量、皮質については10倍量の0.32 Mのショ糖溶液によりテフロンガラスホモジナイザーを用いて均一にした後、1,000×gで10分間遠心した。得られた上清をさらに20,000×gで20分間遠心した。得られた沈渣を海馬については最初の湿重量の50倍量、皮質については10倍量の50mMトリス-塩酸 (pH 7.4) により再懸濁し、室温で30分間インキュベーションした後、20,000×gで20分間遠心した。得られた沈渣をさらに2回、同様に懸濁、遠心した。得られた沈渣を、海馬については、最初の湿重量の100倍量、皮質については20倍量の50mMトリス-塩酸 (pH7.4) 溶液に懸濁し受容体画分とした。受容体画分は用時まで-80℃で保存した。

( [ $^3\text{H}$ ] 8-ヒドロキシ-ジプロピルアミノテトラリン結合試験)

海馬の受容体画分に、検体化合物と0.5nMの [ $^3\text{H}$ ] 8-ヒドロキシ-

ジプロピルアミノテトラリンを混ぜ、室温で30分間インキュベーションした。これをセルハーベスターを用いてグラスフィルターで濾過した。50mMトリス-塩酸 (pH7.4) でグラスフィルターを洗浄後、液体シンチレーションカウンターで受容体に結合した放射活性を測定した。10  $\mu$ M のセロトニンビノキサレート存在下で検出される結合を非特異的結合とした。

( [<sup>3</sup>H] ケタンセリン結合試験 )

大脳皮質の受容体画分に、検体化合物と0.3nMの [<sup>3</sup>H] ケタンセリンを混ぜ、37℃で15分間インキュベーションした。これをセルハーベスターを用いてグラスフィルターで濾過した。50mMトリス-塩酸 (pH7.4) でグラスフィルターを洗浄後、液体シンチレーションカウンターで受容体に結合した放射活性を測定した。1  $\mu$ M のメチセルギド存在下で検出される結合を非特異的結合とした。

IC<sub>50</sub>値は、プロビット法により算出し、K<sub>i</sub>値は次式を用いて求めた。

$$K_i = IC_{50} / (1 + c / K_d)$$

式中、cは放射性リガンド濃度を、K<sub>d</sub>はスキャッチャード (Scatchard) 解析により求めた放射性リガンドの受容体に対する解離定数を示す。

( [<sup>3</sup>H] プラゾシン結合試験 )

大脳皮質の受容体画分に、検体化合物と約0.2nMの [<sup>3</sup>H] プラゾシンを混ぜ、室温で60分間インキュベーションした。これをセルハーベスターを用いてグラスフィルターで濾過した。50mMトリス-塩酸 (pH7.4) でグラスフィルターを洗浄後、液体シンチレーションカウンターで受容体に結合した放射活性を測定した。10  $\mu$ M のフェ



ントラミン存在下で検出される結合を非特異的結合とした。

上記試験方法により、本発明化合物代表例のセロトニン 1 A、セロトニン 2 各受容体結合能を評価した結果を下表に示す（表中の化合物 No. は、実施例の No. に対応する）。また抗セロトニン作用を有する陽性対照化合物として、塩酸シプロヘプタジン（Cyproheptadine hydrochloride、[CAS登録No.:969-33-5]）および塩酸シクロベンザプリン（Cyclobenzaprine hydrochloride、[CAS登録No.:6202-23-9]）も同時に比較した。

表 1

実施例	5HT1a (nM)	5HT2 (nM)	実施例	5HT1a (nM)	5HT2 (nM)
1	623. 94	>200	28	46. 90	8. 10
3	28. 70	17. 40	29	—	36. 50
4	6. 00	24. 90	30	21. 90	15. 70
5	10. 10	8. 10	31	20. 80	4. 10
6	4. 50	17. 40	32	30. 20	30. 20
7	34. 30	12. 80	33	5. 70	24. 30
8	13. 50	26. 90	34	1. 90	9. 10
9	3. 00	11. 60	35	16. 60	37. 60
10	8. 10	6. 00	36	4. 50	14. 90
11	5. 70	27. 90	37	4. 60	14. 80
12	8. 50	16. 30	38	15. 00	21. 80
13	24. 20	>200	39	1. 60	8. 90
15	28. 60	28. 60	40	43. 66	>200
16	109. 32	13. 85	41	19. 81	5. 03
17	19. 01	16. 36	42	35. 80	5. 70
18	0. 13	0. 12	43	4. 20	37. 90
19	8. 80	7. 00	44	4. 00	43. 70
20	15. 20	0. 22	45	15. 20	6. 40
21	1. 90	42. 70	46	1. 10	4. 20
22	24. 00	12. 20	47	206. 20	92. 30
23	7. 40	14. 60	48	15. 30	35. 00
24	26. 50	174. 20	49	54. 50	29. 90
25	8. 30	13. 10	50	31. 20	52. 20
26	2. 90	19. 50	52	2. 50	5. 60
27	>200	28. 80	53	21. 50	2. 10

表 2

実施例	5HT1a (nM)	5HT2 (nM)	実施例	5HT1a (nM)	5HT2 (nM)
54	7. 10	10. 30	81	44. 30	119. 00
55	41. 90	17. 80	82	71. 20	5. 30
56	20. 70	1. 70	84	>200	133. 70
57	14. 60	1. 10	85	169. 60	56. 20
58	26. 20	34. 80	99	—	8. 70
59	12. 00	28. 90	102	2. 70	28. 40
60	60. 80	>200	103	3. 90	15. 80
61	5. 00	12. 50	104	2. 40	6. 00
62	6. 20	7. 40	105	>200	17. 40
63	3. 20	1. 20	106	0. 70	6. 40
64	14. 80	14. 20	107	7. 70	1. 70
65	8. 80	4. 80	108	172. 30	2. 20
66	50. 90	85. 00	110	23. 30	16. 00
67	262. 50	27. 10	111	5. 50	74. 20
68	47. 20	39. 50	112	3. 20	165. 20
69	9. 70	29. 90	113	13. 70	>200
70	41. 90	27. 60	114	5. 80	23. 20
71	25. 40	28. 20	116	0. 50	14. 30
72	25. 90	21. 10	117	0. 60	10. 70
73	34. 90	7. 20	118	0. 70	10. 40
75	3. 60	30. 30	119	0. 20	45. 50
76	43. 20	>200	120	1. 00	11. 20
77	44. 50	13. 70	121	0. 50	22. 80
78	2. 40	29. 60	122	0. 20	15. 20
79	115. 40	26. 50	123	251. 10	2. 70

表 3

実施例	5HT1a (nM)	5HT2 (nM)	実施例	5HT1a (nM)	5HT2 (nM)
124	1. 10	45. 80	152	16. 40	0. 27
125	0. 10	4. 76	153	15. 48	4. 24
126	1. 23	129. 30	154	6. 52	0. 0006
127	0. 21	5. 08	155	14. 83	1. 33
128	0. 34	4. 70	156	7. 80	2. 60
129	0. 95	0. 65	157	4. 11	0. 18
130	0. 49	9. 12	158	8. 18	0. 16
131	0. 17	15. 21	159	5. 58	0. 76
132	2. 08	14. 27	160	3. 86	8. 00
133	3. 70	0. 05	161	3. 23	0. 43
136	3. 40	6. 20	162	0. 98	27. 08
137	0. 65	6. 68	163	2. 41	7. 75
138	1. 98	5. 93	164	0. 54	34. 06
139	2. 31	8. 80	165	5. 50	1. 22
140	6. 23	35. 07	166	0. 79	17. 07
141	3. 03	342. 74	167	6. 49	18. 43
143	1. 86	3. 36	168	3. 84	4. 06
144	1. 49	3. 38	169	16. 39	13. 78
145	8. 07	48. 77	170	47. 45	16. 26
146	163. 97	>200	171	0. 39	178. 00
147	1. 31	0. 77	172	0. 12	52. 43
148	9. 58	0. 25	173	0. 06	70. 07
149	7. 44	0. 50	174	0. 24	1. 85
150	13. 00	0. 16	175	1. 49	0. 35
151	8. 84	0. 57	176	1. 67	0. 05

表 4

実施例	5HT1a (nM)	5HT2 (nM)	実施例	5HT1a (nM)	5HT2 (nM)
177	0.25	0.92	204	1.06	4.49
178	10.17	2.53	205	2.76	0.12
179	0.17	0.41	206	1.49	2.17
181	1029.00	9.62	207	0.81	2.69
182	4.28	2.91	208	2.33	1.05
183	1.18	3.86	209	6.98	4.72
184	15.13	3.06	210	2.50	4.93
185	14.58	4.73	211	0.53	1.21
186	14.55	3.32	212	0.82	0.36
187	65.03	5.01	213	1.03	0.18
189	7.72	2.02	214	3.50	0.90
190	0.49	0.33	215	126.40	1.00
191	29.06	0.32	216	4.70	42.90
192	1.02	2.90	218	4.50	11.70
193	6.92	2.88	219	19.60	30.90
194	4.59	>200	221	1.90	2.40
195	5.73	1.15	222	0.04	18.10
196	1.67	1.17	224	3.09	5.11
197	10.40	1.27	225	5.74	7.61
198	13.70	2.21	228	0.34	>200
199	1.98	1.19	229	2.50	>200
200	4.84	233.98	230	13.30	>200
201	7.05	>200	232	37.65	48.19
202	2.57	5.13	233	0.60	>200
203	0.55	4.61	234	1.10	3.30

表 5

実施例	5HT1a (nM)	5HT2 (nM)	実施例	5HT1a (nM)	5HT2 (nM)
235	0.20	14.60	262	1.50	2.10
236	29.20	10.60	263	0.46	>200
237	30.40	>200	264	11.30	138.90
238	86.60	>200	265	25.20	34.20
240	>200	27.60	266	31.60	22.60
241	360.00	1658.30	277	22.80	3.60
242	>200	2.30	278	>200	3.90
243	>200	53.00	279	0.22	90.40
244	>200	2.50	281	35.19	11.20
245	>200	11.20	282	58.70	150.00
246	>200	60.00	283	39.50	40.90
247	>200	52.90	284	4.50	4.70
248	2.90	6.80	285	0.44	1.39
249	2.10	20.20	286	3.74	3.12
250	1.60	18.80	287	0.10	>200
251	58.50	>200	288	0.2	0.1
254	>200	176.80	291	6.9	100.6
255	>200	15.70	292	92.0	58.8
256	0.40	12.10	A	25	29
257	2.80	0.61	B	29.5	1.68
258	35.20	4.80	C	72.5	0.4
259	0.60	5.90	A ; Cyclobenzaprine		
260	1.30	12.90	B ; Cyproheptadine		
261	1.50	5.30	C ; W096/23784号公報の化合物5		

表 5 (続き)

実施例	5HT1a (nM)	5HT2 (nM)	実施例	5HT1a (nM)	5HT2 (nM)
294	1. 05	2. 86	318	1. 49	8. 3
295	0. 85	3. 64	319	0. 56	24. 5
296	0. 32	2. 73	320	0. 55	44
297	0. 98	4. 17	321	0. 14	>20
298	1. 86	21. 3	322	0. 08	30. 36
299	0. 11	2. 54	323	0. 14	>20
300	1. 73	3. 55	324	0. 1	>20
301	0. 8	21. 93	325	0. 65	10. 86
302	2. 92	60. 48	326	0. 4	>20
303	3. 6	35. 85	327	1. 04	2. 64
304	8. 37	6. 26	328	2. 06	>20
305	0. 06	3. 29	329	2. 06	2. 41
306	2. 82	3. 87	330	0. 11	>20
307	7. 02	0. 83	331	0. 11	8. 28
308	0. 73	3. 84	332	2. 24	16. 17
309	3. 85	1. 02	333	1. 08	>20
310	1. 34	2. 29	334	0. 04	>20
311	1. 08	46. 39	335	0. 22	>20
312	8. 27	0. 56	336	<0. 2	>20
313	13. 07	1. 58	337	<0. 2	>20
314	0. 72	1. 1	338	0. 07	>20
315	6. 74	1. 18	339	<0. 2	>20
316	1. 82	1. 26			
317	0. 76	>20			

表 5 (続き 2)

実施例	5HT1a (nM)	5HT2 (nM)	実施例	5HT1a (nM)	5HT2 (nM)
340	3.02	2.84	370	>20	>20
341	2.08	0.67	372	>20	>20
342	0.65	38.15	373	0.24	1.77
343	1.54	1.64	375	1.56	3.37
344	1.78	1.64	376	0.91	2.1
345	4.82	0.29	378	14.2	1.54
346	13.46	1.49	379	9.65	1.25
347	2.24	0.65	380	2.87	1.56
349	0.22	8.12	381	1.37	2.02
350	1.92	11.44	382	7.59	3.31
351	0.27	>20	383	5.34	1.81
352	1.58	0.75	384	0.13	0.25
353	0.78	12.57	385	2.41	0.97
354	1.22	4.79	386	5.38	>20
355	0.35	6.87	387	63.5	>20
356	1.52	>20	388	2.26	>20
357	0.38	1.3	389	0.53	15.46
358	0.73	14.02	390	0.99	11.56
359	0.71	7.39	391	1.72	6.83
360	26.6	>20	392	0.65	38.15
361	0.27	>20	393	0.85	2.54
362	0.46	3.54	394	1.18	0.96
363	1.5	3.39	397	1.28	2.27
364	1.73	4.23			
365	0.42	3.11			
366	0.48	2.05			
367	1.63	1.76			
368	1.63	0.56			
369	2.02	2.88			



続いて、上記試験方法により、本発明化合物代表例の $\alpha 1$ アドレナリン受容体結合能を評価した結果を下表に示す（表中の化合物No. は、実施例のNo. に対応する）。

また抗セロトニン作用を有する公知化合物の代表例として、下記化学式を有する、W096/23784号公報の表2中に開示された化合物5 (Co. No. 5) も同時に比較した。なお、同化合物はW096/23784号公報記載の方法に従って製造した（後述の参考例1参照）。

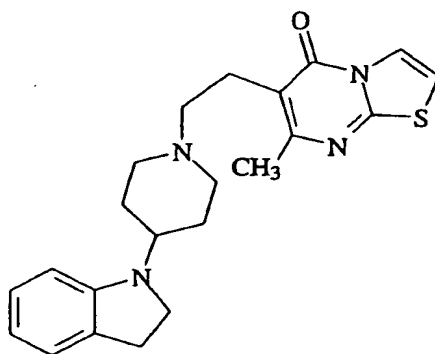


表 6

実施例	$\alpha$ 1 (nM)	実施例	$\alpha$ 1 (nM)
9	76.5	168	72.56
11	147	182	70.07
13	188	184	188.42
19	55.5	187	>200
22	113	189	442.24
26	51.1	197	68.59
36	39	204	183.23
38	244.2	206	104.75
42	230	216	81.59
65	55.7	235	77.8
68	223.4	236	72.2
75	88.6	248	75.3
77	248.7	250	263
103	77.7	277	354.41
106	71.3	280	222
121	58.2	283	197
125	46.37	285	26.8
133	261.65	291	171.5
137	125.59	292	178.3
147	156.84		
149	304.15		
151	292.16	Cyclobenzaprine	1900
162	222.63	Cyproheptadine	16.8
164	638.02	W096/23784号公報	
166	193.71	の化合物 5	

表 6 (続き)

実施例	$\alpha$ 1 (nM)	実施例	$\alpha$ 1 (nM)
294	80.7	321	203
295	195.3	322	41.3
296	238.5	323	86.9
297	226.3	324	60.9
298	27.9	325	47
300	224.6	326	167
301	66.9	327	99
302	142.9	328	140
303	306.9	329	149
304	141	330	338.7
305	35.9	331	77
306	147.5	332	65.9
307	51.5	333	247.1
308	59.4	334	212.2
309	122.9	335	28.4
310	84.4	336	53.7
311	85	338	21.3
312	53.3	339	31.7
313	144		
314	51.3		
316	63.7		
317	400		
318	46.6		
319	42.5		
320	26.1		

表 6 (続き 2)

実施例	$\alpha$ 1 (nM)	実施例	$\alpha$ 1 (nM)
340	339. 8	367	45. 8
341	47. 6	368	37. 6
342	25	369	121. 4
343	38. 1	370	255. 5
344	74. 9	372	206. 4
345	103. 2	375	61. 4
346	115. 5	376	46. 7
347	44. 3	378	43. 7
349	88. 5	379	30. 3
350	123. 4	380	116
351	175	381	100. 7
352	96. 7	382	163. 1
353	144. 1	383	120. 1
354	90. 5	385	21. 6
355	39. 5	386	26. 2
358	41. 8	387	26. 2
359	75. 9	388	365. 8
360	690	389	45
361	77. 4	390	34. 3
362	144	391	116. 2
363	106	392	25
364	289	393	37. 8
365	61. 6	397	27. 1
366	74. 6		

表 1 ないし 6 から、本発明にかかる 1,4-置換環状アミン誘導体は、セロトニン拮抗作用を有する、臨床上有用性および安全性が高い医薬、特に痙攣性麻痺の治療・改善・予防剤あるいは筋緊張状態を改善する中枢性筋弛緩剤として有用であることが示された。

さらに公知化合物の代表例である W096/23784 に開示された化合物 5 と比較して、本願発明化合物は  $\alpha 1$  アドレナリン受容体結合能が低く、血圧に影響を与えにくく、より安全性の高い薬剤であることも明らかである。

(2) マウスモルヒネ誘発挙尾反応 (Morphine Induced Straub Tail Phenomenon)

Drug dev. Res., 11:53-57, 1987. に従い、マウスを用いて本発明化合物代表例の固縮緩解作用を評価した。

試験には、4～5週齢の ddY 系雄性マウス (SLC, 静岡) を用い、1 群 8 匹で実験した。陽性対照化合物には、塩酸サイプロヘプタジン (Cyproheptadine hydrochloride)、塩酸シクロベンザプリン (Cyclobenzaprine hydrochloride)、塩酸チザニジン (Tizanidine hydrochloride, [CAS登録No.: 51322-75-9]) 及びバクロフェン (Baclofen, [CAS登録No.: 1134-47-0]) を用いた。被験化合物および陽性対照化合物は 5% ブドウ糖注射液に溶解するか、あるいは 0.5% メチルセルローズに懸濁した。塩酸モルヒネは注射用生理食塩液に溶解した。

マウスに試験濃度の被験化合物を経口 (p. o.) あるいは腹腔内 (i. p.) 投与し、対照群には媒体を投与した。被験化合物投与 15 分後に、塩酸モルヒネ 12.5mg/Kg を皮下注射した。塩酸モルヒネ投与 15、30 および 45 分後に尻尾の筋緊張を観察し、緊張の見られるものを挙尾反応陽性と判定した。

$\chi^2$  二乗検定法により、各観察時間における挙尾率を対照群と比較検定し、統計的に有意 ( $p < 0.05$ ) な最小有効用量を求めた。

以下に、評価結果を示す。

表 7

実施例	i. p. (mg/Kg)	p. o. (mg/Kg)	実施例	i. p. (mg/Kg)	p. o. (mg/Kg)
9	10	—	168	—	10
22	—	>10	182	—	10
34	$\leq 10$	30	184	—	3
36	1	$\leq 3$	186	—	10
42	$\leq 10$	10	189	—	10
65	—	30	197	—	10
103	$\leq 10$	>30	204	3	3
106	10	>30	206	—	10
121	—	10	235	—	>10
125	1	3	248	$\leq 10$	30
133	0.3	$\leq 0.3$	250	10	30
137	—	1	277	<1	30
147	$\leq 0.3$	$\leq 3$	285	1	1
149	1	$\leq 3$	Cyclobenzaprine	10	—
151	—	3	Cyproheptadine	3	—
162	1	>10	Tizanidine	1	1
166	3	3	Baclofen	3	10

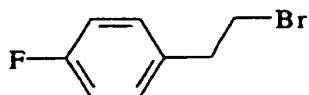
表 7 から、本発明化合物の、in vivo における優れた固縮緩解作用が明らかである。

〔実施例〕

続いて本発明を具体的に説明するために、以下に製造例および実施例を掲げるが、本発明がこれらに限定されないことは言うまでも

ない。

### 製造例1 臭化4-フルオロフェネチルの合成

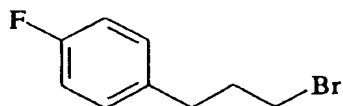


4-フルオロフェネチルアルコール (100g) の塩化メチレン (11) 溶液に、氷冷下、トリフェニルホスフィン (222g) およびN-ブロモコハク酸イミド (151g) を添加し、1時間攪拌した。減圧濃縮後、析出した結晶を濾別して濾液を濃縮し、無色油状の標題化合物 (133g) を得た。

(収率 ; 92%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 3.14 (2H, t, J=8Hz) , 3.54 (2H, t, J=8 Hz) , 6.98-7.03 (2H, m) , 7.15-7.18 (2H, m) .

### 製造例2 1-ブロモ-3-(4-フルオロフェニル)プロパンの合成



氷冷下、エタノール (20ml) に塩化チオニル (6.8ml) を滴下しそのまま15分間攪拌した。次いで3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸 (2.853g) を加え、室温で11時間攪拌し、減圧濃縮した。酢酸エチル (500ml) で希釈、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して無色油状物 (3.456g) を得た。これをテトラヒドロフラン (90ml) に溶解し、氷冷下、水素化アルミニウムリチ

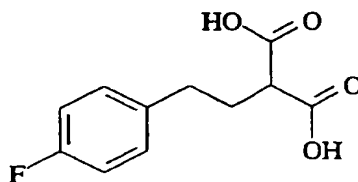
ウム (0.863g) を加え、1時間攪拌した。水 (0.9ml)、5N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.9ml)、水 (2.7ml) を加え、析出した固形物を濾別後、減圧濃縮し、淡黄色油状物 (2.557g) を得た。これを実施例1に従って処理し、黄色油状の標題化合物 (2.354g) を得た。(収率; 63.6%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

2.14 (2H, tt,  $J=6.6, 7.0\text{Hz}$ ), 2.76 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.38 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.16 (2H, m).

### 製造例3 1-ブロモ-4-(4-フルオロフェニル)ブタンの合成

#### (3-1) 3-(4-フルオロフェニル)プロピル-1,1-ジカルボン酸



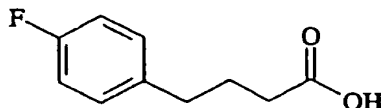
ナトリウム (0.7g) をエタノール (17.5ml) に溶解し、マロン酸ジエチル (9.1ml)、臭化4-フルオロフェネチル (4.1g) を加え、2.5時間加熱還流した。放冷後、酢酸エチル (500ml) で希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。これをエタノール (10ml) に溶解し、水酸化カリウム (10.2g) を水 (10ml) に溶解したものを加え、80℃で3時間加熱攪拌した。放冷後、塩酸酸性とし、ジエチルエーテルを加え、有機層を分配後、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、淡黄色油状の標題化合物 (6.938g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)



2. 25 (2H, dt,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2. 70 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3. 42 (1H, t;  $J=7.6\text{Hz}$ ),  
6. 97 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 12 (2H, m).

(3-2) 4-(4-フルオロフェニル)酪酸

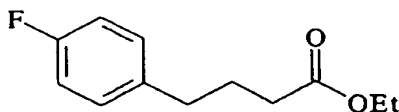


上記、3-(4-フルオロフェニル)プロピル-1,1-ジカルボン酸  
(6.938g)をそのまま180℃で40分間加熱攪拌し、褐色油状の標題化合物  
(4.877g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1. 94 (2H, m), 2. 37 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2. 65 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6. 97 (2H,  
t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 15 (2H, m).

(3-3) 4-(4-フルオロフェニル)酪酸エチル

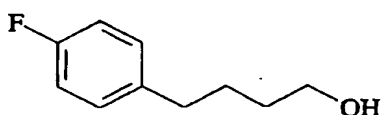


氷冷下、エタノール (20ml) に塩化チオニル (6.8ml) を滴下し溶解し  
たものを加え、室温で11時間攪拌し、減圧濃縮した。酢酸エチル  
(500ml) で希釈、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウ  
ムで乾燥後、減圧濃縮し、褐色油状の標題化合物 (7.178g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1. 34 (3H, dt,  $J=2.0, 7.0\text{Hz}$ )、1. 93 (2H, m)、2. 31 (2H, dt,  $J=0.7, 2\text{Hz}$ )、  
2. 63 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ )、4. 12 (2H, dq,  $J=2.0, 7.0\text{Hz}$ )、6. 97 (2H, t,  $J=$   
8. 8Hz)、7. 13 (2H, m)。

(3-4) 4-(4-フルオロフェニル)ブタン-1-オール

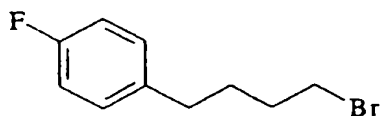


上記、4-(4-フルオロフェニル)酪酸エチル (7. 178g) をテトラヒドロフラン (120ml) に溶解し、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム (1. 55g) を加え、1時間攪拌した。水 (1. 5ml)、5N-水酸化ナトリウム水溶液 (1. 5ml)、水 (4. 5ml) を加えて析出した固形物を濾去後減圧濃縮し、褐色油状の標題化合物 (3. 890g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 58-1. 71 (4H, m)、2. 61 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ )、3. 66 (2H, dt,  $J=2.8, 6.4$   
Hz)、6. 96 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ )、7. 13 (2H, m)。

(3-5) 1-ブロモ-4-(4-フルオロフェニル)ブタン



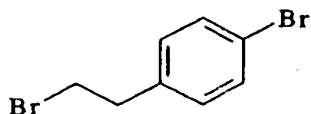
上記、4-(4-フルオロフェニル)ブタン-1-オール (7. 178g) を用いて

製造例1に従い、黄色油状の標題化合物 (4.250g) を得た。(収率 ; 91.9%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.75 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.62 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.42 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.97 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.13 (2H, m).

製造例4 臭化4-プロモフェネチルの合成

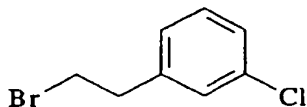


4-プロモフェネチルアルコール (1.3ml) を用いて製造例1に従い、淡黄色油状の標題化合物 (2.345g) を得た。(収率 ; 88.8%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

3.12 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.09 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.45 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

製造例5 臭化3-クロロフェネチルの合成



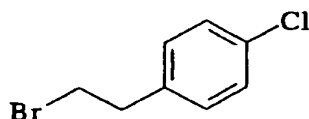
3-クロロフェネチルアルコール (1.0ml) を用いて製造例1に従い、淡黄色油状の標題化合物 (1.417g) を得た。(収率 ; 64.6%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

3.14 (2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.11 (1H, m), 7.21 (1H,

s), 7.45 (2H, m).

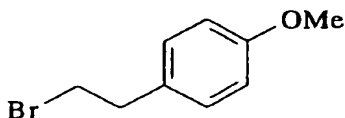
製造例6 臭化4-クロロフェネチルの合成



4-クロロフェネチルアルコール (5ml) を用いて製造例1に従い、淡黄色油状の標題化合物 (2.639g) を得た。(収率; 32.6%)

(NMR なし)

製造例7 臭化4-メトキシフェネチルの合成

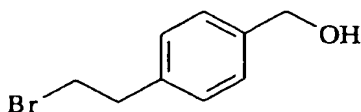


4-メトキシフェネチルアルコール (0.61g) を用いて製造例1に従い、淡黄色油状の標題化合物 (0.838g) を得た。(収率; 97.4%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

3.10 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.53 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.80 (3H, s), 6.86 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.13 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

製造例8 4-(2-ブロモエチル)ベンジルアルコールの合成

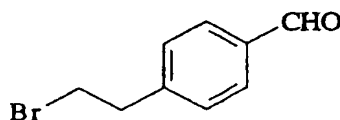


(2-ブロモエチル)ベンズアルデヒド (1.178g) をエタノール (20ml) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (0.189g) を加え、室温で1時間攪拌した。酢酸エチル (200ml) で希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製し、淡黄色油状の標題化合物 (0.439g) を得た。 (収率 ; 40.1%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

2.02 (1H, br-s), 3.16 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.20 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.31 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

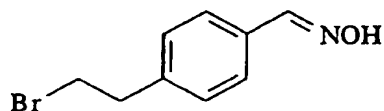
製造例9 4-(2-ブロモエチル)ベンズアルデヒドの合成



(2-ブロモエチル)ベンゼン (2.72ml) を塩化メチレン (20ml) に溶解し、内温を $-10^{\circ}\text{C}$ 以下に保ちながら 1.0M-四塩化チタン/塩化メチレン溶液 (40ml)、次いで、ジクロロメチルメチルエーテル (2.72ml) を滴下した。室温で6時間攪拌した後反応液を氷中にあけ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水、飽和重曹水、再び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、茶色油状の標題化合物 (5.408g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

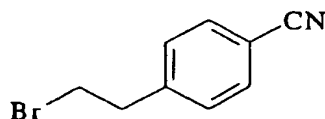
3.26 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.61 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.40 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.86 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 10.01 (1H, s).

製造例10 4-(2-ブロモエチル)ベンズアルドキシムの合成

上記、4-(2-ブロモエチル)ベンズアルデヒド (2.72g) をエタノール (80ml) に溶解し、水 (20ml)、塩酸ヒドロキシルアミン (1.53g)、酢酸ナトリウム三水和物 (2.99g) を加え、30分間加熱還流した。放冷後、水、酢酸エチル (500ml) を加え、有機層を分配し、これを飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、茶色油状の標題化合物 (5.408g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

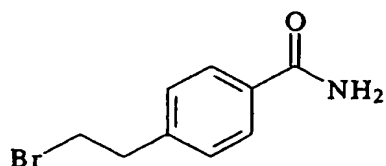
3.18 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ) , 3.57 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ) , 7.24 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ) ,  
7.52 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ) , 8.13 (1H, s).

製造例11 臭化4-シアノフェネチルの合成

4-(2-ブロモエチル)ベンズアルドキシム (1.0g) を用いて実施例20に従い褐色油状の標題化合物 (0.977g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

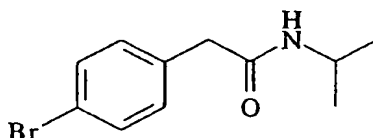
3.23 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 3.59 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 7.34 (2H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ) ,  
7.63 (2H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ) .

製造例12 臭化4-カルバモイルフェネチルの合成

臭化4-シアノフェネチル (0.997g) を硫酸 (20ml) に溶解し、室温で15時間攪拌した。これを氷中にあけ、ジエチルエーテルを加え、有機層を分配した。飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製し、標題化合物の無色結晶 (0.619g) を得た。（収率； 62.0%）

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm)

3.23 (2H, t, J=7.3Hz), 3.59 (2H, t, J=7.3Hz), 7.31 (2H, d, J=8.4Hz),  
7.78 (2H, d, J=8.4Hz).

製造例13 N-イソプロピル-4-(2-ブロモエチル)フェニル酢酸アミドの合成(13-1) N-イソプロピル-4-ブロモフェニル酢酸アミド

4-ブロモフェニル酢酸 (10g) をテトラヒドロフラン (200ml) に溶解し、N,N-カルボニルジイミダゾール (7.54g) を加え、室温で15分間攪

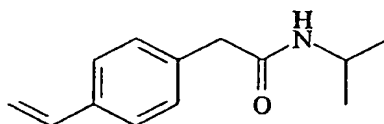
拌した。イソプロピルアミン (3.96ml) を加え、室温で24時間攪拌した。減圧濃縮し、酢酸エチル (500ml)、飽和重曹水を加え、有機層を分配後、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、標題化合物の無色結晶 (11.3g) を得た。(収率 ; 94.8%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.08 (6H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ )、3.47 (2H, s)、4.06 (1H, m)、5.17 (1H, br-s)、

7.13 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )、7.47 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) .

(13-2) N-イソプロピル-4-ビニルフェニル酢酸アミド



N-イソプロピル-4-ブロモフェニル酢酸アミド (1.0g)、ビニルトリブチルスズ (1.4ml) をトルエン (12ml) に溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.5g) を加えて4時間加熱還流した。放冷後、酢酸エチルで希釈した後、固形物を濾別し、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、標題化合物の無色結晶 (0.578g) を得た。(収率 ; 72.8%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.08 (6H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ )、3.55 (2H, s)、4.07 (1H, m)、5.21 (1H, br-s)、

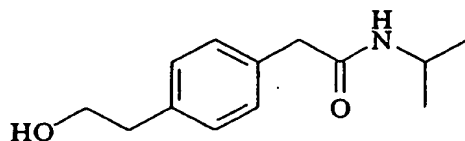
5.28 (1H, dd,  $J=0.8, 10.8\text{Hz}$ )、5.76 (1H, dd,  $J=0.8, 17.6\text{Hz}$ )、6.718

(1H, dd,  $J=10.8, 17.6\text{Hz}$ )、7.21 (2H,  $J=8.0\text{Hz}$ )、7.40 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) .

(13-3) N-イソプロピル-4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル酢酸アミド



上

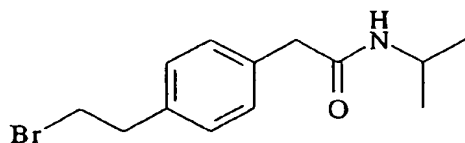


N-イソプロピル-4-ビニルフェニル酢酸アミド (0.378g) をテトラヒドロフラン (4.4ml) に溶解し、氷冷下、1.0M-(ボラン・テトラヒドロフラン錯体) / テトラヒドロフラン溶液 (5.6ml) 滴下し、そのまま2時間攪拌した。5N-水酸化ナトリウム水溶液 (3ml)、30%-過酸化水素水 (3ml) を加え、10時間攪拌した。酢酸エチル、水を加え、有機層を分配後、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル-メタノール系) で精製して、標題化合物の無色結晶 (0.134g) を得た。(収率 ; 32.6%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.08 (6H, dd,  $J=1.6, 6.8\text{Hz}$ ) , 2.87 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ) , 3.51 (2H, s) ,  
 3.87 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ) , 4.07 (1H, m) , 5.26 (1H, br-s) , 7.19 (2H,  $J=$   
 8.6Hz) , 7.22 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ) .

(13-4) N-イソプロピル-4-(2-ブロモエチル)フェニル酢酸アミド

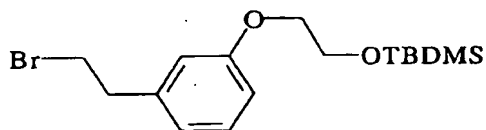


N-イソプロピル-4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル酢酸アミド  
(0.134g)を用い、製造例1に従って、標題化合物の無色結晶(0.029g)  
を得た。(収率； 16.9%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.08 (6H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ )、3.16 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ )、3.15 (2H, s)、3.57 (2H,  
t,  $J=7.4\text{Hz}$ )、4.06 (1H, m)、5.20 (1H, br-s)、7.21 (4H, s) .

製造例14 臭化3-[2-(1-ブチル)ジメチルシリルオキシエトキシ]フ  
ェネチルの合成



[式中、TBDMSは(1-ブチル)ジメチルシリル基を意味する。]

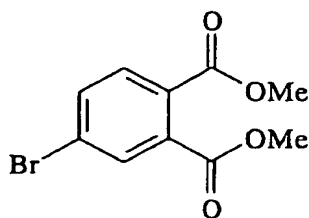
3-ヒドロキシフェネチルアルコール(1.5g)、1-ブロモ-2-(1-ブチ  
ル)ジメチルシリルオキシエタン(3.4g)を用い、実施例35に従い、淡  
黄色油状物を得た。これを用いて製造例1に従い、淡黄色油状の標題  
化合物(1.996g)を得た。(収率； 55.4%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

0.11 (6H, s)、0.92 (9H, s)、3.13 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ )、3.56 (2H, t,  $J=7.6$   
Hz)、3.97 (2H, m)、4.04 (2H, m)、6.78 (3H, m)、7.21 (1H, m) .

製造例15 1,2-ジヒドロキシメチル-4-プロモベンゼンの合成

(15-1) 4-プロモフタル酸ジメチル

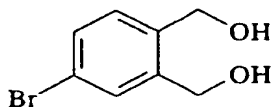


無水4-ブロモフタル酸 (50.25g) にメタノール (500ml) を加えた。ここにクロルスルホン酸 (1ml) を加え、終夜加熱還流後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製した。無色油状の標題化合物 (39.98g) を得た。(収率; 66.1%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

3.90 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.63 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

(15-2) 1,2-ジヒドロキシメチル-4-ブロモベンゼン



水素化アルミニウムリチウム (8.77g) をテトラヒドロフラン (400 ml) に懸濁し、氷冷下、攪拌した。ここに 4-ブロモフタル酸ジメチル (39.98g) をテトラヒドロフラン (100ml) に溶かして滴下した。さらに30分間攪拌後、水 (8.8ml)、5N-水酸化ナトリウム水溶液 (8.8ml)、水 (26.4ml) を順に加えた。酢酸エチルで希釈後、不溶物を濾去し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、無色粉末としての標題化合物 (13.7

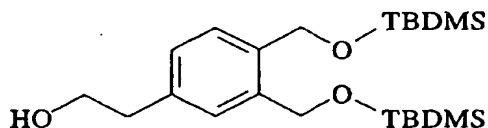
g)を得た。(収率； 43.1%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

3.18 (1H, br-t), 3.27 (1H, br-t), 4.63-4.65 (2H, m), 7.20 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

製造例16 臭化3,4-ジ[(1-ブチル)ジメチルシリルオキシメチル]フェネチルの合成

(16-1) 3,4-ジ[(1-ブチル)ジメチルシリルオキシメチル]フェネチルアルコール



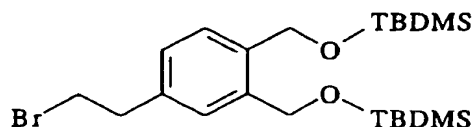
1,2-ジヒドロキシメチル-4-ブromoベンゼン (3.110g) を用いて J. Am. Chem. Soc., 6190 (1972). に従い、無色油状物 (6.000g) を得た。これをテトラヒドロフラン (56ml) に溶解し、窒素雰囲気下  $-78^\circ\text{C}$  で  $n$ -ブチルリチウム/ $n$ -ヘキサン溶液 (4.2ml)、次いでエチレンオキシド (1.36ml) を加え、3時間攪拌した。水、ジエチルエーテルを加え有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、無色油状の標題化合物 (2.214g) を得た。(収率； 37.6%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

0.11 (6H, s), 0.95 (9H, s), 2.87 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.85 (2H, q,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.72 (2H, s), 4.74 (2H, s), 7.11 (1H, dd,  $J=1.6, 7.6\text{Hz}$ ), 7.29

(1H, d, J=1.6Hz), 7.36 (1H, d, J=7.6Hz).

(16-2) 臭化3,4-ジ[(t-ブチル)ジメチルシリルオキシメチル]フェネチル



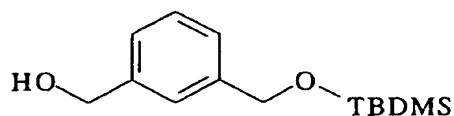
3,4-ジヒドロキシメチルフェネチルアルコール (0.41g) を用いて、ピリジン (0.16ml) を加えて製造例1に従い、無色油状の標題化合物 (0.421g) を得た。(収率; 88.9%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

0.11 (6H, s), 0.95 (9H, s), 3.16 (2H, t, J=7.8Hz), 3.56 (2H, t, J=7.8Hz), 4.71 (2H, s), 4.74 (2H, s), 7.10 (1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 7.27 (1H, d, J=1.6Hz), 7.36 (1H, d, J=7.6Hz).

製造例17 臭化3-(t-ブチル)ジメチルシリルオキシメチルフェネチルの合成

(17-1) 3-(t-ブチル)ジメチルシリルオキシメチルベンジルアルコール



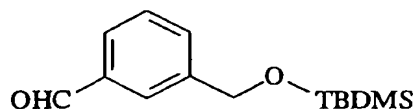
1,3-ベンゼンジメタノール (10g) をテトラヒドロフラン (210ml) に

溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (1.16g) を加え、次いで (t-ブチル) ジメチルクロロシラン (4.36g) をテトラヒドロフラン (40ml) に溶解したものを滴下し、室温で3時間攪拌した。水を加え、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル (200ml) を加え、有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製し、無色油状の標題化合物 (2.108g) を得た。 (収率 ; 29.1%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

0.10 (6H, s), 0.95 (9H, s), 1.57 (1H, br-s), 4.70 (2H, s), 4.75 (2H, s), 7.23-7.35 (4H, m).

(17-2) 3-(t-ブチル) ジメチルシリルオキシメチルベンズアルデヒド

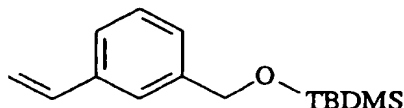


ジメチルスルホキシド (1.43ml) を塩化メチレン (31ml) に溶解し、窒素雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$  で塩化オキサリル (0.88ml) を滴下し、そのまま30分間攪拌した。これに、3-(t-ブチル) ジメチルシリルオキシメチルベンジルアルコール (2.108g) を塩化メチレン (10ml) に溶解したもの、次いでジイソプロピルエチルアミン (4.4ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、淡無色油状の標題化合物 (2.132g) を得た。 (収率 ; 100%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

0.12 (6H, s), 0.95 (9H, s), 4.81 (2H, s), 7.50 (1H, t, J=7.6Hz), 7.61 (1H, d, J=7.6Hz), 7.77 (1H, d, J=7.6Hz), 7.83 (1H, s), 10.02 (1H, s).

(17-3) 3-(*t*-ブチル)ジメチルシリルオキシメチルスチレン

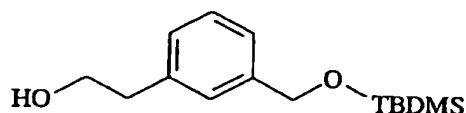


臭化メチルトリフェニルホスホニウム (3.16g) をテトラヒドロフラン (30ml) に懸濁し、氷冷下、カリウム *t*-ブトキシド (0.99g) を加え室温で10分間攪拌し、再び氷冷し、3-(*t*-ブチル)ジメチルシリルオキシメチルベンズアルデヒド (2.132g) をテトラヒドロフラン (0.88 ml) に溶解したものを加え、室温で5時間攪拌した。水、酢酸エチルを加えて有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、黄色油状の標題化合物 (1.930g) を得た。(収率; 93.0%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm)

0.10 (6H, s), 0.95 (9H, s), 4.74 (2H, s), 5.24 (1H, dd, J=1.2, 11.2Hz), 5.75 (1H, dd, J=1.2, 17.6Hz), 6.72 (1H, dd, J=11.2, 17.6Hz), 7.21 (1H, m), 7.29 (2H, m), 7.38 (1H, s).

(17-4) 3-(*t*-ブチル)ジメチルシリルオキシメチルフェネチルアルコール

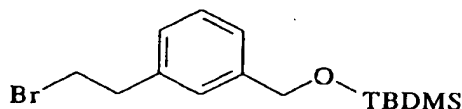


3-(*t*-ブチル)ジメチルシリルオキシメチルスチレン (0.5g) を用いて 0.5M-(9-ボランピシクロ [3.3.1] ノナン) / テトラヒドロフラン溶液から、J. Am. Chem. Soc., 7765 (1974). に従い、無色油状の標題化合物 (0.494g) を得た。(収率 ; 92.2%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

0.110 (6H, s), 0.95 (9H, s), 2.88 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.87 (2H, q,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.73 (2H, s), 7.09-7.34 (4H, m).

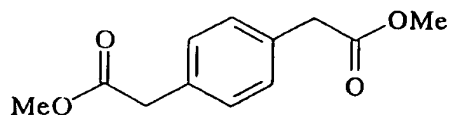
(17-5) 臭化3-(*t*-ブチル)ジメチルシリルオキシメチルフェネチル



3-(*t*-ブチル)ジメチルシリルオキシメチルフェネチルアルコール (0.494g) を用い、製造例1に従い、無色油状の標題化合物 (0.390g) を得た。(収率 ; 63.7%)

製造例18 臭化4-[2-(*t*-ブチル)ジメチルシリルオキシエチル]フェネチルの合成

(18-1) 1,4-フェニレンジ酢酸ジメチル



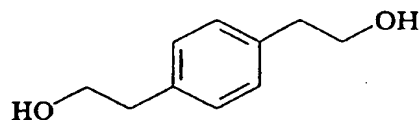


氷冷下、メタノール (26ml) に塩化チオニル (6.6ml) を滴下しそのまま 15 分間攪拌し、次いで 1,4-フェニレンジ酢酸 (5.0g) を加え、室温で 35 時間攪拌し、減圧濃縮した。酢酸エチル (500ml) で希釈、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、無色結晶として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

3.61 (4H, s), 3.69 (6H, s), 7.25 (4H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ).

(18-2) 1,4-ベンゼンジエタノール



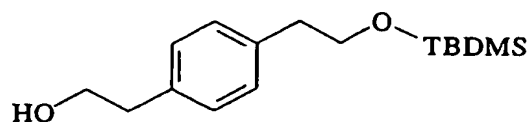
製造例 18-1 で合成した 1,4-フェニレンジ酢酸ジメチル (全量) をテトラヒドロフラン (100ml) に溶解し、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム (2.44g) を加え、室温で 3 時間攪拌した。これを氷冷し、水 (2.5ml)、5N-水酸化ナトリウム水溶液 (2.5ml)、水 (7.5ml) を加えて析出した固形物を濾去後、減圧濃縮し、無色結晶として標題化合物 (4.555g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1.40 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.85 (4H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.86 (4H, q,  $J=6.4\text{Hz}$ ),

7.19 (4H, s).

(18-3) 4-[2-(1-ブチル)ジメチルシリルオキシエチル]フェネチルアルコール

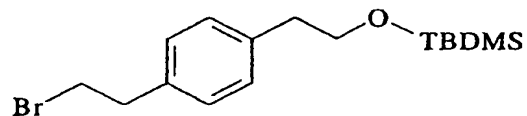


1, 4-ベンゼンジエタノール (4.555g) を用いて製造例 17-1 に従い、  
無色油状の標題化合物 (0.869g) を得た。(収率 ; 30.1%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

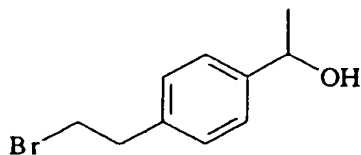
-0.01 (6H, s), 0.91 (9H, s), 2.80 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.84 (2H, t,  $J=$   
6.4Hz), 3.79 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.84 (2H, q,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7.15 (4H, s).

(18-4) 臭化 4-[2-(*t*-ブチル)ジメチルシリルオキシエチル]フェネチル



4-[2-(*t*-ブチル)ジメチルシリルオキシエチル]フェネチルアルコ  
ール (0.869g) を用いて製造例 1 に従い、無色油状の標題化合物  
(0.700g) を得た。(収率 ; 65.8%)

製造例 19 臭化 4-(1-ヒドロキシエチル)フェネチルの合成



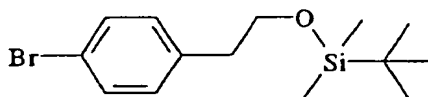
4-(2-ブロモエチル)ベンズアルデヒド (3.245g) をテトラヒドロフラン (60ml) に溶解し、氷冷下、3M-臭化メチルマグネシウム/ジエチルエーテル溶液 (4.9ml) を滴下し、そのまま1.5時間攪拌した。水、酢酸エチルを加え有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル系）で精製して、褐色油状の標題化合物 (2.745g) を得た。（収率； 83.8%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1.49 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.81 (1H, br-s), 3.16 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.57 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 4.89 (1H, q,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7.20 (2H, d), 7.33 (2H, d).

#### 製造例20 臭化4-メタンシルホニルフェネチルの合成

##### (20-1) 4-(2-*t*-ブチルジメチルシロキシエチル)-1-ブロモベンゼン



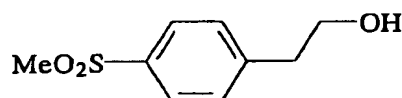
4-ブロモフェネチルアルコール (10g)、イミダゾール (4.0g) および塩化(*t*-ブチル)ジメチルシリル (9.0g) のジメチルホルムアミド (50ml) 溶液を室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水および酢酸エチルを加え有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル系）で精製し、無色油状の標題化合物 (13.9g) を得た。（収率； 88%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

-0.02 (6H, s), 0.89 (9H, s), 2.79 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.80 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),

7. 10 (2H, d, J=8Hz), 7. 42 (2H, d, J=8Hz).

(20-2) 4-メタンスルホニルフェネチルアルコール



4-[2-(1-ブチル)ジメチルシロキシエチル]-1-ブロモベンゼン (5.0g) のテトラヒドロフラン (50ml) 溶液に、-78℃で2.5M-(n-ブチルリチウム)/ヘキサン溶液 (7.6ml) を10分間で滴下した。10分後、飽和二酸化硫黄/テトラヒドロフラン (200ml) 溶液を加え、室温に昇温した。反応液を減圧濃縮後、残渣にジメチルホルムアミド (100ml) およびヨウ化メチル (2.7g) を加え、50℃で6時間攪拌した。減圧濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣にテトラヒドロフランおよびテトラブチルアンモニウムフルオリドを加え、0℃で2時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/エタノール系) で精製し、無色油状の標題化合物 (1.9g) を得た。(収率; 60%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm)

1. 45 (1H, t, J=7Hz), 2. 85 (2H, t, J=7Hz), 3. 04 (3H, s), 3. 92 (2H, q, J=7Hz), 7. 44 (2H, d, J=8Hz), 7. 89 (2H, d, J=8Hz).

(20-3) 臭化4-メタンスルホニルフェネチル

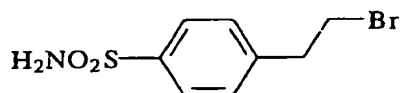


製造例1と同様にし、4-メタンスルホニルフェネチルアルコール (1.9g) から、無色油状の標題化合物 (1.9g) を得た。(収率 ; 76%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

3.05 (3H, s), 3.27 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.61 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.43 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.90 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例21 臭化4-スルファモイルフェネチルの合成

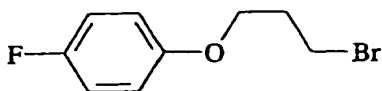


氷冷下、クロロスルホン酸 (15ml) に臭化フェネチル (5.0g) を滴下し、1時間攪拌した。反応液を氷水および酢酸エチルで希釈し、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、アンモニア水 (10ml) を加え1時間攪拌した。有機層を分配後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、析出した結晶をイソプロピルエーテルで洗浄し、風乾し、白色結晶の標題化合物 (1.4g) を得た。(収率 ; 22%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

3.20 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.31 (2H, br-s), 3.77 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.48 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.74 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例22 1-ブロモ-3-(4-フルオロフェノキシ)プロパンの合成

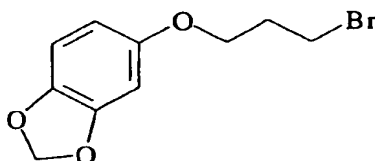


4-フルオロフェノール (11g)、1,3-ジブロモプロパン (61g)、水酸化ナトリウム (8.0g)、臭化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム (6.0g)、塩化メチレン (200ml) および水 (200ml) の混合物を室温で一夜激しく攪拌した。有機層を分配後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/イソプロピルエーテル系）で精製し、無色油状の標題化合物 (16.5g) を得た。（収率：71%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

2.24-2.36 (2H, m), 3.60 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.08 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.80-6.89 (2H, m), 6.93-7.00 (2H, m).

**製造例 23** 3-ブロモプロポキシ-1,2-メチレンジオキシベンゼンの合成



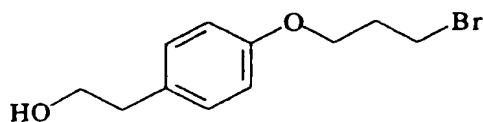
3,4-メチレンジオキシフェノール (4.144g) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (40ml) に溶解し、氷冷下、60%-水素化ナトリウム (1.2g) を加えて攪拌し、1時間後、1,3-ジブロモプロパン (9.1ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフ

ィー（酢酸エチル／ヘキサン系）で精製して、無色固体の標題化合物 1.341gを得た。（収率； 17%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

2.25-2.32 (2H, m), 3.59 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.03 (2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ),  
5.92 (2H, s), 6.33 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2.4Hz), 6.49 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ),  
6.71 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

**製造例 24** 4-(3-ブロモプロポキシ)フェネチルアルコールの合成



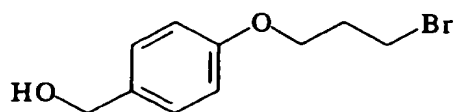
4-ヒドロキシフェネチルアルコール (4.145g)、1,3-ジブロモプロパン (9.1ml) および臭化テトラブチルアンモニウム (967mg) を、塩化メチレン (100ml) と水酸化ナトリウム (2.4g) / 水 (100ml) 溶液に加え、室温で一晩激しく攪拌した。塩化メチレン層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン系）で精製して、無色固体の標題化合物 1.005gを得た。

（収率； 13 %）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

2.31 (2H, qui,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.81 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.60 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ),  
3.83 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.09 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.86 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ),  
7.08 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

**製造例 25** 4-(3-ブロモプロポキシ)ベンジルアルコールの合成



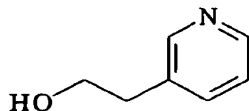
4-ヒドロキシベンジルアルコール (3.724g) より、製造例 24 と同様にして、薄黄色固体の標題化合物 314mg を得た。(収率 ; 4%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

2.31 (2H, q,  $J=6.3\text{Hz}$ ) , 3.30 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ) , 4.10 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ) , 4.60 (2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ) , 6.90 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ) , 7.30 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ) .

#### 製造例 26 3-(2-ブロモエチル)ピリジンの合成

##### (26-1) 3-ピリジルエタノール



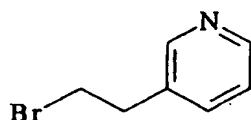
3-ピリジル酢酸エチル (2.0ml) をテトラヒドロフラン (66ml) に溶解し、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム (0.5g) を加え、30分間攪拌した。水 (0.5ml) 、5N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.5ml) 、水 (1.5ml) を加えて、生成した沈殿を濾去し、酢酸エチルで洗浄後、減圧濃縮し、淡黄色油状の標題化合物 (1.636g) を得た。(収率 ; 定量的)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

2.84 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ) , 3.85 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ) , 7.20 (1H, m) , 7.57 (1H, m) , 8.36 (2H, m) .

##### (26-2) 3-(2-ブロモエチル)ピリジン



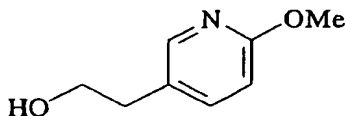


3-ピリジルエタノール (0.4g) を用い、製造例1に従って反応した。反応液を1N-塩酸で逆抽出し、これを水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、茶色油状の標題化合物 (0.481g) を得た。(収率 ; 79.5%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

3.18 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 3.58 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 7.47 (1H, m) , 7.55 (1H, dt,  $J=1.6, 7.2\text{Hz}$ ) , 7.67 (1H, ddd,  $J=1.6, 7.2, 10.8\text{Hz}$ ) , 8.51 (1H, m) .

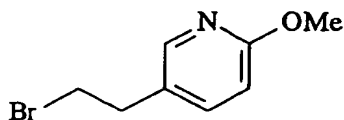
製造例27 1-ブロモ-2-(2-メトキシピリジン-5-イル)エタンの合成  
(27-1) 2-(2-メトキシピリジン-5-イル)エタノール



Tetrahedron, 1373 (1985) . により合成した5-ブロモ-2-メトキシピリジン (2.628g) をジエチルエーテル (40ml) に溶解し、製造例16-1に従い、淡黄色油状の標題化合物 (1.342g) を得た。(収率 ; 62.7%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

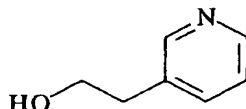
2.79 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ) , 3.82 (2H, br-t) , 3.91 (3H, s) , 6.71 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ) , 7.46 (1H, dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ ) , 8.01 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ) .

(27-2) 1-ブロモ-2-(2-メトキシピリジン-5-イル)エタン

2-(2-メトキシピリジン-5-イル)エタノール (1.342g) を用い、製造例1と同様の反応を行い、反応後、逆抽出を行うことにより、褐色油状の標題化合物 (1.221g) を得た。(収率 ; 64.5%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

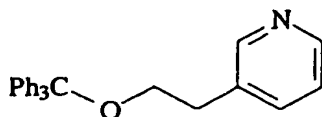
3.09 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ )、3.52 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ )、3.93 (3H, s)、6.71 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )、7.44 (1H, dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ )、8.02 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ) .

製造例28 1-ブロモ-2-(2-シアノピリジン-5-イル)エタンの合成(28-1) 2-(3-ピリジル)エタノール

3-ピリジル酢酸塩酸塩 (25g) を用い、製造例3-3、次いで製造例3-4に従い、黄色油状の標題化合物 (16.938g) を得た。(収率 ; 95.5%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

2.86 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ )、3.88 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ )、7.22 (1H, dd,  $J=4.8, 7.6\text{Hz}$ )、7.527 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ )、8.42 (1H, dd,  $J=2.0, 4.8\text{Hz}$ )、8.44 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ) .

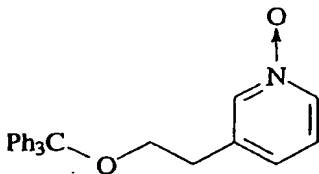
(28-2) 2-(3-ピリジル)-1-トリフェニルメチルオキシエタン

2-(3-ピリジル)エタノール (5.0g) を用い、Tetrahedron Lett., 579 (1986). に従い、黄色油状の標題化合物 (10.096g) を得た。(収率 ; 68.0%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

2.86 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ) , 3.32 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ) , 7.08-7.38 (16H, m) ,

7.53 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ) , 8.46 (2H, m) .

(28-3) 3-(2-トリフェニルメチルオキシエチル)ピリジン-N-オキシド

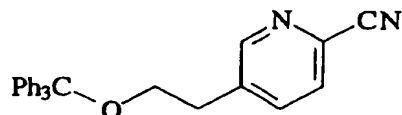
2-(3-ピリジル)-1-トリフェニルメチルオキシエタン (10.096g) を用い、Tetrahedron Lett., 1475 (1986). に従い、黄色油状の標題化合物 (11.201g) を得た。(収率 ; 定量的)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

2.86 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ) , 3.32 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ) , 7.08-7.38 (16H, m) ,

7.53 (1H, d, J=8.0Hz), 8.46 (2H, m).

(28-4) 2-(2-シアノピリジン-5-イル)-1-トリフェニルメチルオキシエタン



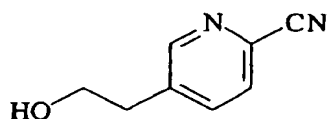
2-シアノ-5-(2-トリフェニルメチルオキシエチル)ピリジン-N-オキシド (8.0g)、トリメチルシリルシアニド (11.2ml) を用いて Synthesis, 314 (1983). に従い、淡黄色油状の標題化合物 (2.831g) を得た。(収率; 30.0%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

2.91 (2H, t, J=6.0Hz), 3.38 (2H, t, J=6.0Hz), 7.20-7.35 (16H, m),

7.60 (2H, m), 8.55 (1H, s).

(28-5) 2-(2-シアノピリジン-5-イル)エタノール



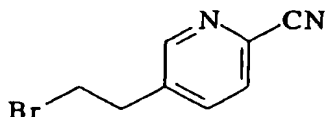
2-(2-シアノピリジン-5-イル)-1-トリフェニルメチルオキシエタン (2.631g)、ギ酸 (38.0ml) を用い、Tetrahedron Lett., 579 (1986). に従い、無色結晶の標題化合物 (0.455g) を得た。(収率; 45.7%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

2. 95 (2H, t, J=5. 8Hz), 3. 94 (2H, t, J=5. 8Hz), 7. 64 (1H, d, J=8. 0Hz),

7. 75 (1H, dd, J=2. 0, 8. 0Hz), 8. 61 (1H, d, J=2. 0Hz).

(28-6) 1-ブロモ-2-(2-シアノピリジン-5-イル)エタン



2-(2-シアノピリジン-5-イル)エタノール (0. 423g) を用いて製造例 1 に従い、無色結晶の標題化合物 (0. 406g) を得た。(収率 ; 67. 3%)

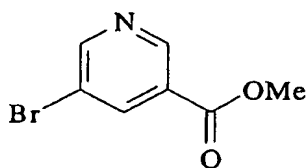
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

3. 30 (2H, t, J=6. 8Hz), 3. 94 (2H, t, J=6. 8Hz), 7. 71 (1H, d, J=8. 0Hz),

7. 78 (1H, dd, J=2. 4, 8. 0Hz), 8. 62 (1H, d, J=2. 4Hz).

製造例 29 5-(2-ブロモエチル)-3-(*t*-ブチル)ジメチルシリルオキシメチルピリジンの合成

(29-1) 5-ブロモニコチン酸メチル



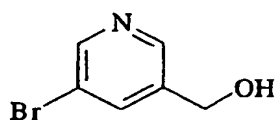
5-ブロモニコチン酸 (10g)、メタノールを用いて製造例 3-3 に従い、標題化合物の無色結晶 (10. 052g) を得た。(収率 ; 94. 0%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

3. 97 (3H, s), 8. 44 (1H, dd, J=1. 6, 2. 4Hz), 8. 85 (1H, d, J=2. 4Hz),

9.13 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ).

(29-2) 5-ブロモ-3-ヒドロキシメチルピリジン

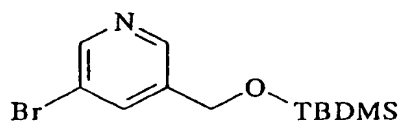


5-ブロモニコチン酸メチル (5.0g)、メタノールを用いて製造例3-4に従い、黄色油状の標題化合物 (3.410g) を得た。(収率; 78.4%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

2.50 (1H, m), 3.97 (2H, s), 7.90 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.58 (1H, s).

(29-3) 5-ブロモ-3-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジン

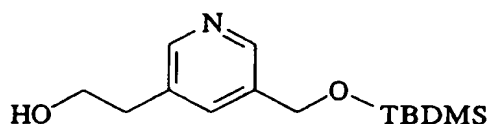


5-ブロモ-3-ヒドロキシメチルピリジン (3.41g)、イミダゾール (13.33g)、*t*-ブチルジメチルクロロシラン (13.57g)、*N,N*-ジメチルホルムアミド (63ml) を用いて J. Am. Chem. Soc., 6190 (1972). に従い、黄色油状の標題化合物 (5.605g) を得た。(収率; 定量的)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

0.12 (6H, s), 0.95 (9H, s), 4.74 (2H, s), 7.81 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.56 (1H, s).

(29-4) 5-(2-ヒドロキシエチル)-3-(t-ブチル)ジメチルシリルオキシシメチルピリジン

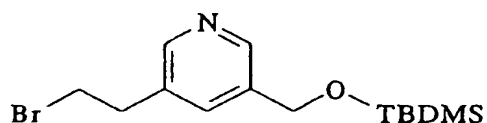


5-ブromo-3-(t-ブチル)ジメチルシリルオキシシメチルピリジン (3.41g)、溶媒としてジエチルエーテルを用い、製造例16-1に従い、褐色油状の標題化合物 (0.827g) を得た。(収率; 26.0%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

0.12 (6H, s), 0.95 (9H, s), 1.61 (1H, m), 2.88 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.89 (2H, q,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.75 (2H, s), 7.54 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.43 (1H, s).

(29-5) 5-(2-ブromoエチル)-3-(t-ブチル)ジメチルシリルオキシシメチルピリジン

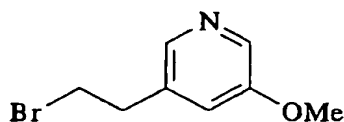


5-(2-ヒドロキシエチル)-3-(t-ブチル)ジメチルシリルオキシシメチルピリジン (0.4g) を用い、製造例1に従い、黄色油状の標題化合物 (0.248g) を得た。(収率; 50.0%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

0.12 (6H, s), 0.95 (9H, s), 3.18 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.57 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.76 (2H, s), 7.53 (1H, s), 8.38 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.46 (1H, d, J=2.0 Hz).

**製造例 30** 5-(2-ブロモエチル)-3-メトキシピリジンの合成



塩化メトキシメチルトリフェニルホスホニウム (3.0g) をテトラヒドロフラン (10ml) に懸濁し、氷冷下、カリウム *t*-ブトキシド (0.98 g) を加えて15分間攪拌した。ここに、Heterocycles, 2159 (1987) により合成した 5-メトキシ-3-ピリジンカルボキシアルデヒド (0.4g) をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解したものを加え、室温で2時間攪拌した。水、酢酸エチルを加え、有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、黄色油状物 (0.364g) を得た。これを1N-塩酸 (44ml) に溶解し、60℃で3時間攪拌した。放冷後、水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、黄色油状物 (0.220g) を得た。これをエタノール (7.2ml) に溶解し、氷冷下、テトラヒドロほう酸ナトリウム (0.054g) を加え、室温で30分間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し淡黄色油状物 (0.188g) を得た。これを用いて製造例1に従

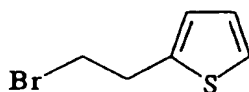


い、褐色油状の標題化合物 (0.181g) を得た。(収率 ; 28.4%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

3.16 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ )、3.57 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ )、3.88 (3H, s)、7.08 (1H, s)、8.10 (1H, s)、8.21 (1H, s)。

製造例31 2-(2-ブロモエチル)チオフエンの合成

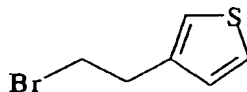


2-チエニルエタノール (0.44ml) を用い、製造例1に従って、無色油状の標題化合物 (0.490g) を得た。(収率 ; 64.0%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

3.38 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ )、3.58 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ )、6.89 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ )、6.96 (1H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ )、7.19 (1H, dd,  $J=1.2, 4.2\text{Hz}$ )。

製造例32 3-(2-ブロモエチル)チオフエンの合成

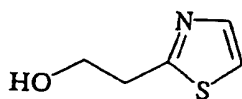


3-チエニルエタノール (0.45ml) を用いて製造例1に従って、淡黄色油状の標題化合物 (0.389g) を得た。(収率 ; 59.9%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

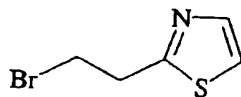
3.21 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ )、3.57 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ )、6.98 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ )、7.09 (1H, s)、7.29 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ )。

製造例33 2-(2-ブロモエチル)チアゾールの合成

(33-1) 2-(2-ヒドロキシエチル)チアゾール

チアゾール (5.0 g) をジエチルエーテル (150 ml) に溶解し、製造例 16-1 に従って、茶色油状の標題化合物 (1.173 g) を得た。(収率 ; 15.5%)

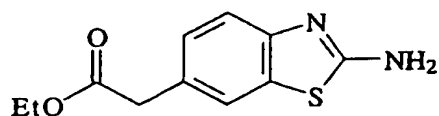
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)  
 3.24 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ) , 4.02 (2H, m) , 7.23 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ) , 7.69 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ) .

(33-2) 2-(2-ブロモエチル)チアゾール

2-(2-ヒドロキシエチル)チアゾール (1.173 g) を用い、製造例 1 に従って、淡黄色油状の標題化合物 (0.362 g) を得た。(収率 ; 24.9%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)  
 3.57 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 3.75 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 7.26 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ) ,  
 7.74 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ) .

製造例 34 6-(2-ブロモエチル)ベンゾチアゾールの合成(34-1) 2-アミノ-6-エトキシカルボニルメチルベンゾチアゾール

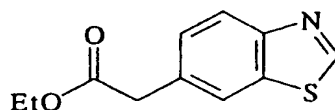


4-アミノフェニル酢酸エチル (18 g) を酢酸 (120 ml) に溶解し、チオシアン酸エチル (29.3 g) を加えたものに、氷冷下、内温を約 10℃ に保ちながら、臭素 (6.2 ml) を 45 分間で滴下した。終了後室温で 1.5 時間間攪拌し、さらに 80℃ で反応終了まで約 2 時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、8N-水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、クロロホルムで抽出、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、オレンジ色結晶の標題化合物 (22.23 g) を得た。(収率; 93.66%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

1.26 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.65 (2H, s), 4.16 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.31 (2H, br-s), 7.22 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

(34-2) (6-ベンゾチアゾリル)酢酸エチル



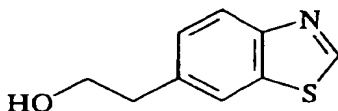
2-アミノ-6-エトキシカルボニルメチルベンゾチアゾール (2.0 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (17 ml) に溶解し、65℃ で亜硝酸イソアミル (2.3 ml) 滴下し、そのまま 15 分間攪拌した。放冷後、反応液を氷水にあけて、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト

グラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製して、オレンジ色油状の標題化合物（1.341g）を得た。（収率； 71.6%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1.26 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.77 (2H, s), 4.18 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, s), 8.09 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.97 (1H, s).

(34-3) 6-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾチアゾール

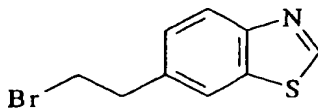


(6-ベンゾチアゾリル)酢酸エチル (0.22g) を用い、製造例 18-2 に従って、褐色油状の標題化合物 (0.130g) を得た。（収率； 72.5%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

2.14 (1H, m), 3.01 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.93 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7.36 (1H, dd,  $J=1.6, 8.4\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.97 (1H, s).

(34-4) 6-(2-ブロモエチル)ベンゾチアゾール



6-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾチアゾール (0.130g) を用い、製造例 1 に従って反応を行い、反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製して、黄色油状の標

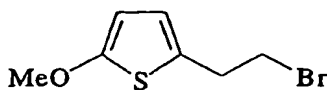
題化合物 (0.080g) を得た。(収率; 45.5%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

3.32 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.64 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.37 (1H, dd,  $J=1.6$ ,

8.4Hz), 7.82 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.97 (1H, s).

製造例35 臭化(5-メトキシ-2-チエニル)エチルの合成

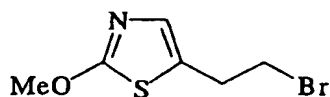


2-メトキシチオフエン (5.0g) のエーテル (50ml) 溶液に、 $-78^\circ\text{C}$  で 2.5M-(n-ブチルリチウム)/ヘキサン溶液 (23ml) を滴下し、室温に昇温し攪拌した。10分後、 $-78^\circ\text{C}$  でエチレンオキシド (2.5g) を滴下し、室温に昇温し、1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製した。これを塩化メチレン (50ml) で希釈し、氷冷下、トリフェニルホスフィン (4.0g) およびN-ブロモコハク酸イミド (2.7g) を添加し、一夜攪拌した。減圧濃縮後、析出した結晶を濾別して濾液を濃縮し、かつ色油状の標題化合物 (1.7g) を得た。(収率; 18%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

3.19 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.51 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.85 (3H, s), 6.01 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 6.47 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ).

製造例36 臭化(2-メトキシ-5-チアゾリル)エチルの合成



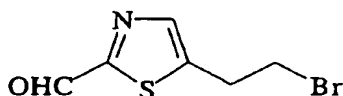
製造例35と同様にし、2-メトキシチアゾール (3.9g) から、かっ色油状の標題化合物 (1.4g) を得た。(収率; 19%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

3.20 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.51 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.03 (3H, s), 6.89 (1H, s).

### 製造例37 臭化(2-シアノ-5-チアゾリル)エチルの合成

#### (37-1) 臭化(2-ホルミル-5-チアゾリル)エチルの合成



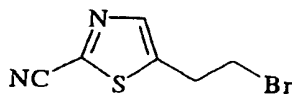
2-ホルミルチアゾール (5.0g)、トリメチレングリコール (6.7g) およびp-トルエンスルホン酸 (0.5g) のトルエン (100ml) 溶液を一夜加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をエーテル (200ml) で希釈後、 $-78^\circ\text{C}$  で 2.5M-(n-ブチルリチウム)/ヘキサン溶液 (23ml) を滴下し、室温に昇温し攪拌した。10分後、 $-78^\circ\text{C}$  でエチレンオキシド (2.5g) を滴下し、室温に昇温し、1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製した。これを塩化メチレン (50ml) で希釈し、氷冷下、トリフェニルホスフィン (3.9g) お

よびN-ブロモコハク酸イミド (2.7g) を添加し、一夜撹拌した。減圧濃縮後、析出した結晶を濾取して濾液を濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (20ml) で希釈後、2N-塩酸 (30ml) を加え、1日加熱還流した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にした後、酢酸エチルを加え有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製し、かつ色油状の標題化合物 (2.5g) を得た。(収率; 26%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

3.40 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.78 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.94 (1H, s), 9.93 (1H, s).

(37-2) 臭化 (2-シアノ-5-チアゾリル) エチル



上記、臭化 (2-ホルミル-5-チアゾリル) エチル (2.5g)、塩化ヒドロキシルアンモニウム (0.79g) および無水酢酸ナトリウム (1.87g) のエタノール (50ml) 懸濁液を室温で1日撹拌した。反応液を酢酸エチルおよび水で希釈し、8N-水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣を塩化メチレン (50ml) で希釈後トリエチルアミン (2.3g) を加え、 $-78^\circ\text{C}$  でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (3.2g) を滴下し、室温に昇温した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびクロロホルムを加え有機層を分配し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー

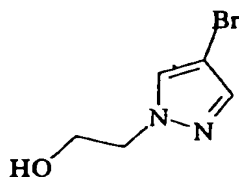
(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製し、かっ色油状の標題化合物  
(0.2g)を得た。(収率; 8.1%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

3.40 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.76 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, s).

製造例38 1-(2-ブロモエチル)-4-ブロモピラゾールの合成

(38-1) 1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ブロモピラゾール



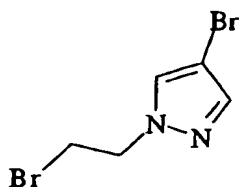
1-(2-ベンジルオキシエチル)-4-ブロモピラゾール (1.078g) をエタノール (20ml) に溶解し、濃塩酸 (15ml) を加え、80℃で10時間攪拌した。放冷後、減圧濃縮し、飽和重曹水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧濃縮し、無色油状の標題化合物 525mgを得た。(収率; 71%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

3.30 (1H, br-s), 3.90 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.15 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, s), 7.45 (1H, s).

(38-2) 1-(2-ブロモエチル)-4-ブロモピラゾール



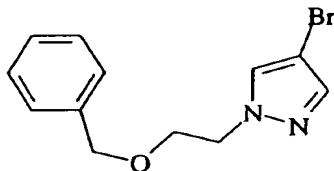


1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ブロモピラゾール (525mg) より、製造例1と同様にして、無色油状の標題化合物 200mgを得た。(収率 ; 30%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm)

3. 61 (2H, t, J=6. 2Hz) , 4. 62 (2H, t, J=6. 2Hz) , 7. 50 (1H, s) , 7. 51 (1H, s) .

**製造例 39** 1-(2-ベンジルオキシエチル)-4-ブロモピラゾールの合成



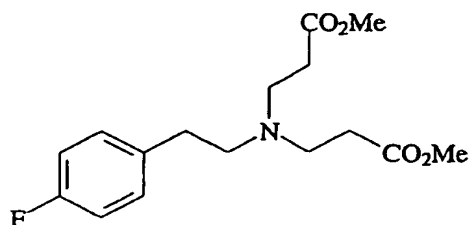
4-ブロモピラゾール (2. 205g) をテトラヒドロフラン (20ml) に溶解し、氷冷下60%-水素化ナトリウム (625mg) を加え攪拌し、30分後、2-ベンジルオキシエタノールから製造例1と同様の方法で得たベンジル2-ブロムエチルエーテル (3. 872g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、無色油状の標題化合物 2. 287gを得た。(収率 ; 53%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm)

3.79 (2H, t, J=5.4Hz)、4.29 (2H, t, J=5.4Hz)、4.48 (2H, s)、7.22-7.48 (5H, m)、7.46 (1H, s)、7.52 (1H, s)。

製造例40 1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-メチル-4-ピペリ  
ドンの合成

(40-1) ビス(メチルプロピオニル)-4-フルオロフェネチルアミン



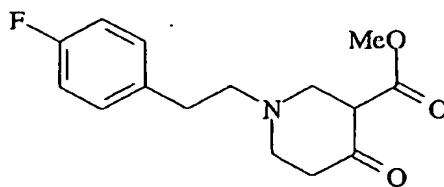
4-フルオロフェネチルアミン (236.87 g) をメタノール (360ml) に溶解して氷冷し、アクリル酸メチル (360ml) を30分間で滴下し、その後10時間加熱還流した。減圧濃縮して、無色油状の標題化合物 (527.04g) を得た。(収率; 99.5%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm)

2.43 (4H, t, J=7.6Hz)、2.62-2.83 (4H, m)、2.83 (4H, t, J=7.6Hz)、

3.66 (6H, s)、6.95 (2H, t, J=8.8Hz)、7.12 (2H, dd, J=4.8, 8.8Hz)。

(40-2) 1-フルオロフェネチル-3-メトキシカルボニル-4-ピペリドン  
(ナトリウム塩)

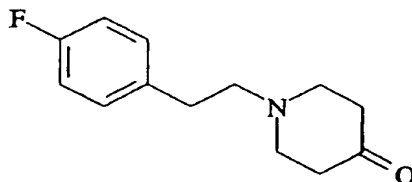


氷冷下、トルエン (1400ml) に 60%-水素化ナトリウム (75g) を懸濁し、内温 110℃ に加熱し、ビス (メチルプロピオニル)-4-フルオロフェネチルアミン (263.52g) をトルエン (100ml) に溶解したもの (30ml) を滴下した。その後、メタノール (3.2ml) を滴下し、少しだけ発泡させ、室温で発泡が収まるまで攪拌した。反応液を再び加熱し、残りのビス (メチルプロピオニル)-4-フルオロフェネチルアミン (263.52g) をトルエン (100ml) に溶解したもの (5ml) を滴下した。滴下終了後 30 分間攪拌した後、氷冷し、水 (800ml) を加えて沈殿を濾取し、水 (700 ml)、トルエン (500ml)、ヘキサン (500ml) で洗浄後乾燥して、淡黄色結晶の標題化合物 (255.0g) を得た。(収率 ; 定量的)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.96 (2H, t, J=6.0Hz), 2.51 (2H, m), 2.72 (2H, t, J=7.6Hz), 3.15 (2H, s), 3.39 (3H, s), 7.08 (2H, t, J=8.8Hz), 7.26 (2H, dd, J=6.0, 8.8Hz).

(40-3) 1-フルオロフェネチル-4-ピペリドン



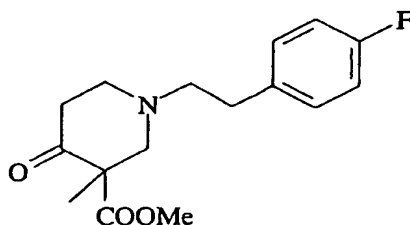
1-フルオロフェネチル-3-メトキシカルボニル-4-ピペリドン (ナトリウム塩) に、塩酸 (500ml)、トルエン (500ml) を加え、130℃ で 15.5 時間加熱還流した。反応液を氷冷し、水酸化ナトリウムを加えてアルカリ性とした。ここから酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲル濾過し、濾液を減圧濃

縮した。残渣をヘキサン (500ml)、イソプロピルエーテル (500ml) で希釈し、氷冷下、1時間攪拌し、析出した結晶を濾取、冷ヘキサンで洗浄後、乾燥して、淡黄色結晶の標題化合物 (133.67g) を得た。(収率 ; 71.4%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

2.48 (4H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ) , 2.70 (2H, m) , 2.80 (2H, m) , 2.82 (4H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ) , 6.98 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 7.17 (2H, dd,  $J=5.2, 8.8\text{Hz}$ ) .

(40-4) 1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-メチル-4-オキソ-3-ピペリジンカルボン酸メチル



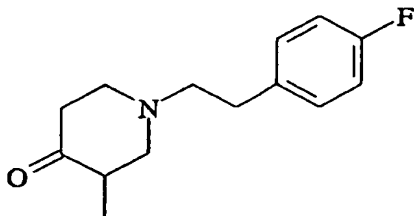
1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-オキソ-3-ピペリジンカルボン酸メチルのナトリウム塩 (15.1g) をジメチルホルムアミド (150 ml) に溶解し、ヨウ化メチル (3.1ml) を氷冷下に加え、室温で終夜攪拌した。氷水 (500ml) を加えエーテル (200ml) で2回抽出し、有機相を水 (100ml) および食塩水 (100ml) で洗浄した。有機相を乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア NH-DM2035、ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、淡黄色液状の標題化合物 (3.4g) を得た。(収率 ; 23%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.26 (3H, s) , 2.16 (1H, d,  $J=11.5\text{Hz}$ ) , 2.45 (2H, m) , 2.66 (2H, m) ,

2.78 (2H, m), 2.87 (1H, m), 3.09 (1H, m), 3.57 (1H, dd,  $J=3.0\text{Hz}$ , 11.5 Hz), 3.70 (3H, s), 6.97 (2H, br-t), 7.17 (2H, br-d).

(40-5) 1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-メチル-4-ピペリドン



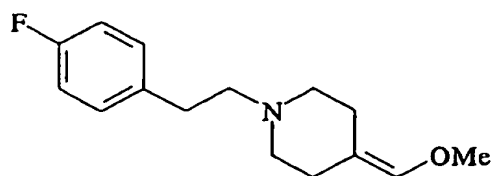
1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-メチル-4-オキソ-3-ピペリジンカルボン酸メチル (3.4g) のトルエン溶液 (12ml) に濃塩酸 (12ml) を加え、2.5時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、氷冷下、1.5 N-水酸化ナトリウム水溶液 (100ml) に加え、さらに5N-水酸化ナトリウム水溶液でpHを9に調整した。酢酸エチル (100ml) で2回抽出した後、有機相を水 (100ml) および食塩水 (100ml) で洗浄した。有機相を乾燥後、減圧濃縮し、淡黄色液状の標題化合物 (2.87g) を得た。(収率; 100%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1.02 (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.16 (1H, t,  $J=10\text{Hz}$ ), 2.37 (2H, m), 2.45 (1H, m), 2.58 (1H, m), 2.65 (2H, m), 2.81 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.17 (2H, m), 6.97 (2H, br-t), 7.16 (2H, br-d).

製造例41 1-フルオロフェネチル-4-ホルミルピペリジンの合成

(41-1) 1-フルオロフェネチル-4-メトキシリデンピペリジン

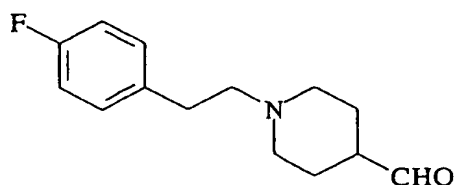


塩化メトキシメチルトリフェニルホスホニウム (36.3 g) をテトラヒドロフラン (105 ml) に懸濁して氷冷し、カリウム *t*-ブトキシド (11.9 g)、次いで、1-フルオロフェネチル-4-ピペリドン (7.8 g) をテトラヒドロフラン (105 ml) に溶解したものを加え、室温にて攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加え、有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、黄色油状の標題化合物 (7.41 g) を得た。(収率: 84.2%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

2.12 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 2.36 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 2.49 (4H, m), 2.57 (4H, m), 2.79 (4H, m), 3.55 (3H, m), 5.81 (1H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 6.96 (2H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.15 (2H, dd,  $J=5.6, 8.8\text{ Hz}$ ).

(41-2) 1-フルオロフェネチル-4-ホルミルピペリジン



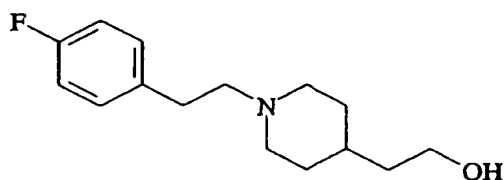
1-フルオロフェネチル-4-メチリデンピペリジン (1.0 g) を 1N-塩酸

に溶解し、70℃で4時間攪拌した。放冷後、5N-水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、淡黄色油状の標題化合物(0.240g)を得た。(収率；25.4%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

0.72-1.82 (2H, m), 1.95-2.01 (2H, m), 2.23-2.34 (3H, m), 2.59-2.63 (2H, m), 2.90-2.95 (2H, m), 6.96 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.15 (2H, dd,  $J=5.6, 8.4\text{Hz}$ ).

製造例42 1-(4-フルオロフェネチル)-4-ピペリジンエタノールの合成

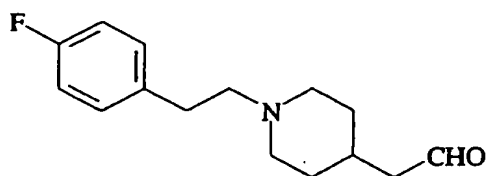


実施例2と同様にし、4-ピペリジンエタノール(3.2g)および臭化4-フルオロフェネチル(5.0g)から、無色油状の標題化合物(4.1g)を得た。(収率；65%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

1.22-1.38 (2H, m), 1.40-1.60 (3H, m), 1.70-1.79 (2H, m), 1.91-2.02 (3H, m), 2.50-2.59 (2H, m), 2.78-2.81 (2H, m), 2.95-3.01 (2H, m), 3.69-3.75 (2H, m), 6.91-7.00 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m).

製造例43 1-(4-フルオロフェネチル)-4-ピペリジンアセトアルデヒドの合成

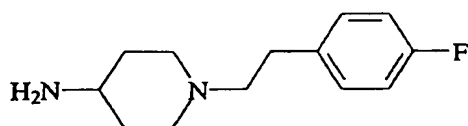


1-(4-フルオロフェネチル)-4-ピペリジンエタノール (1.0g)、クロロクロム酸ピリジニウム (2.6g) およびモレキュラーシーブ (2.0g) の塩化メチレン (60ml) 懸濁液を室温で1時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/酢酸エチル系) で精製し、標題化合物 (360mg) を得た。  
(収率 ; 36%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

1.29-1.43 (2H, m), 1.69-1.80 (2H, m), 1.81-2.10 (3H, m), 2.33-2.42 (2H, m), 2.50-2.60 (2H, m), 2.72-2.80 (2H, m), 2.93-3.00 (2H, m), 6.93-7.00 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 9.78-9.80 (1H, m).

製造例 44 1-(4-フルオロフェネチル)-4-アミノピペリジンの合成



1-(4-フルオロフェネチル)-4-ピペリドン (5.0g)、塩化ヒドロキシルアンモニウム (1.9g) および無水酢酸ナトリウム (4.4g) のエタノール (50ml) 懸濁液を30分加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルで希釈し、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、

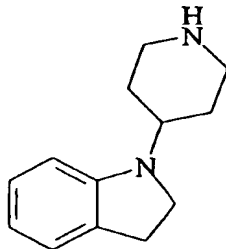


溶媒を留去した。残渣をテトラヒドロフラン (50ml) で希釈し、氷冷攪拌下、水素化アルミニウムリチウム (1.7g) を少量ずつ添加した後、4時間加熱還流した。氷水冷却下、反応液に水 (1.7ml)、次いで5N-水酸化ナトリウム水溶液 (5.1ml)、更に水 (1.7ml) を注意深く滴下し、激しく攪拌した。析出した沈殿を濾去後、濾液を減圧濃縮し、NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン/メタノール系）で精製し、淡黄色油状の標題化合物 (4.0g) を得た。（収率； 80%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

1.31-1.60 (4H, m), 1.80-1.89 (2H, m), 2.01-2.11 (2H, m), 2.50-2.58 (2H, m), 2.63-2.81 (3H, m), 2.91-3.00 (2H, m), 6.94-7.03 (2H, m), 7.14-7.25 (2H, m).

**製造例45** 1-(ピペリジン-4-イル)インドリンの合成



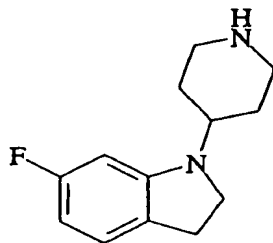
インドリン (25 g)、1-アセチル-4-ピペリドン (25 g)、酸化白金 (0.5 g)、酢酸 (20ml) およびエタノール (200ml) の混合物を、常温常圧下、一夜接触還元した。触媒を濾去後、減圧濃縮し、2N-水酸化ナトリウム水溶液および酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン/エタノール系）で精製し、残渣に5N-塩

酸 (300ml) を加え2時間加熱還流した。濃水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、酢酸エチルで分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、かつ色結晶の標題化合物 (26g) を得た。(収率; 61%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1. 51-1. 69 (3H, m), 1. 80-1. 85 (2H, m), 2. 66-2. 72 (2H, m), 2. 91 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3. 11-3. 22 (2H, m), 3. 39 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3. 40-3. 52 (1H, m), 6. 41 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6. 60 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7. 01-7. 10 (2H, m).

製造例46 1-(ピペリジン-4-イル)-6-フルオロインドリンの合成



1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-フルオロインドリン (2.0g) のトルエン (50ml) 溶液に、クロロギ酸1-クロロエチル (2.8g) を滴下し2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、メタノールを加え2時間加熱還流した。減圧濃縮後、5N-水酸化ナトリウム水溶液およびクロロホルムを加え有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、かつ色油状の標題化合物 (1.0g) を得た。(収率; 70%)

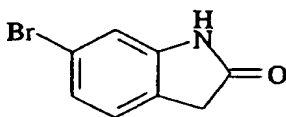
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1. 59-1. 71 (2H, m), 1. 80-1. 87 (2H, m), 2. 06 (1H, br-s), 2. 68-2. 75

(2H, m), 2.91 (2H, t, J=8Hz), 3.20-3.29 (2H, m), 3.34-3.48 (1H, m),  
 3.45 (2H, t, J=8Hz), 6.08 (1H, d, J=8Hz), 6.23 (1H, t, J=8Hz), 6.91  
 (1H, t, J=8Hz).

#### 製造例47 6-ブロモインドリンの合成

##### (47-1) 6-ブロモ-2-オキシインドール

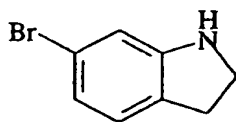


氷冷下、水素化ナトリウム (125g) のジメチルスルホキシド (800ml) 懸濁液に、マロン酸ジエチル (500g) を滴下した。均一な溶液となった後反応液を100℃に加熱し、2,5-ジブロモニトロベンゼン (500g) のジメチルスルホキシド (400ml) 溶液を滴下後100℃で5時間攪拌した。反応液を氷水 (2l) で希釈し、酢酸エチル (8l) で分配後、有機層を水 (2l) で4回、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、エタノール (2.5l) で希釈後、錫 (380g) を加え、氷冷下、濃塩酸 (1.5l) を滴下した。滴下後、3時間加熱還流し、氷水 (8l) で希釈後析出した結晶を濾取した。結晶を水、ヘキサンで洗浄後50℃で24時間風乾して、標題化合物 (321g) を得た。(収率 ; 84%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm)

3.51 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=8Hz), 7.17 (1H, d, J=8Hz),  
 8.27 (1H, br-s).

##### (47-2) 6-ブロモインドリン

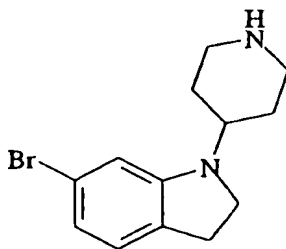


氷冷下、6-ブロモ-2-オキシインドール (311g) のトルエン (11) 懸濁液にボラン・メチルスルフィド錯体 (300ml) を滴下後、徐々に昇温し加熱還流した。2時間後氷冷し、5N-水酸化ナトリウム水溶液 (500ml)、8N-水酸化ナトリウム水溶液 (500ml) および酢酸エチル (400ml) を加え1時間激しく攪拌後、酢酸エチル (1.6l) および水 (1l) で希釈し、有機層を分配した。有機層を水 (1l) で2回、次いで飽和食塩水 (0.5l) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製し、標題化合物 (169g) を得た。(収率; 58%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

2.96 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.58 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.76 (1H, s), 6.80 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.95 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

**製造例48** 1-(ピペリジン-4-イル)-6-ブロモインドリンの合成



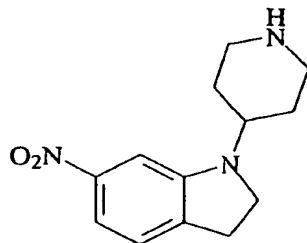
1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-ブロモインドリン (14.3g) の

トルエン (250ml) 溶液に、クロロギ酸1-クロロエチル (13.7g) を滴下し2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、メタノールを加え2時間加熱還流した。減圧濃縮後、5N-水酸化ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、かっ色油状の標題化合物 (8.4g) を得た。(収率; 78%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1.51-1.69 (2H, m), 1.78-1.83 (2H, m), 2.06 (1H, br-s), 2.67-2.73 (2H, m), 2.90 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.19-3.23 (2H, m), 3.31-3.43 (1H, m), 3.41 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, s), 6.68 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ).

**製造例49** 1-(ピペリジン-4-イル)-6-ニトロインドリンの合成



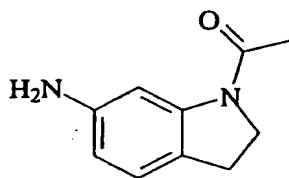
1-(ピペリジン-4-イル)インドリン (6.9g) の濃硫酸 (50ml) 溶液に、 $-15^\circ\text{C}$  で70%-硝酸 (2.6ml) を滴下した。20分後、氷水で希釈し、濃水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、酢酸エチルで分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、かっ色油状の標題化合物 (7g) を得た。(収率; 83%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1. 53-1. 69 (3H, m), 1. 75-1. 83 (2H, m), 2. 69-2. 78 (2H, m), 3. 03 (2H, t, J=8Hz), 3. 16-3. 23 (2H, m), 3. 44-3. 51 (1H, m), 3. 52 (2H, t, J=8Hz), 7. 08 (1H, d, J=8Hz), 7. 10 (1H, s), 7. 48 (1H, d, J=8Hz).

製造例50 6-ジメチルアミノインドリンの合成

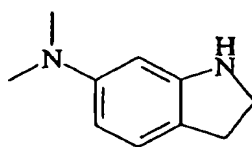
(50-1) 1-アセチル-6-アミノインドリン



インドリン (26.5g) の濃硫酸 (250ml) 溶液に、 $-15^{\circ}\text{C}$  で発煙硝酸 (11 ml) を滴下した。20分後、氷水で希釈し、酢酸エチルで洗浄した。水層を濃水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣に無水酢酸 (100ml) およびピリジン (100ml) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に氷水を加え析出した結晶を濾取した。結晶に鉄粉 (40g)、塩化アンモニウム (60g)、水 (70ml) およびエタノール (300ml) の混合物を、 $60^{\circ}\text{C}$  で一夜攪拌した。反応液を濾過後、減圧濃縮し、水を加え激しく攪拌した。析出した結晶を濾取し、 $70^{\circ}\text{C}$  で一夜風乾し、かっ色粉末状の標題化合物 (19g) を得た。(収率; 57%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

2. 20 (3H, s), 3. 08 (2H, t, J=8Hz), 3. 63 (2H, br-s), 4. 01 (2H, t, J=8 Hz), 6. 33 (1H, d, J=8Hz), 6. 91 (1H, d, J=8Hz), 7. 67 (1H, s).

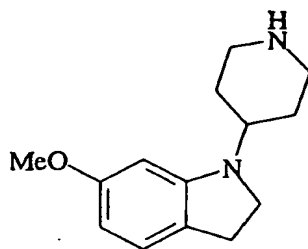
(50-2) 6-ジメチルアミノインドリン

1-アセチル-6-アミノインドリン (1.0g)、37%-ホルムアルデヒド (5.2g)、酢酸 (1.0ml)、酸化白金 (0.1g) およびメタノール (20ml) の混合物を常温常圧下接触還元した。1日後、触媒を濾去し、減圧濃縮した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／エタノール系）で精製し、5N-塩酸 (30ml) を加え1時間加熱還流した。反応液を濃水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製し、かつ色粉末状の標題化合物 (0.6 g) を得た。（収率； 65%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

2. 89 (6H, s)、2. 91 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ )、3. 52 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ )、3. 70 (1H, br-s)、6. 11 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )、6. 12 (1H, s)、6. 95 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) .

製造例 51 1-(ピペリジン-4-イル)-6-メトキシインドリンの合成



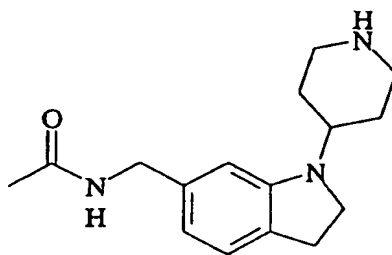
1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-メトキシインドリン (7.9g) のトルエン (200ml) 溶液に、クロロギ酸1-クロロエチル (10.5g) を滴下し3時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、メタノールを加え2時間加熱還流した。減圧濃縮後、5N-水酸化ナトリウム水溶液およびクロロホルムを加え有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、かっ色油状の標題化合物 (4.1g) を得た。(収率; 72%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1.51-1.62 (2H, m), 1.78-1.85 (2H, m), 1.92 (1H, br-s), 2.62-2.74 (2H, m), 2.89 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.13-3.22 (2H, m), 3.34-3.46 (1H, m), 3.40 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.76 (3H, s), 6.00 (1H, s), 6.11 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

製造例52 1-(ピペリジン-4-イル)-6-アセトアミドメチルインドリンの合成





1-[1-(4-*t*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドリン (8.3g) とトリエチルアミン (2.4g) のアセトニトリル (150ml) 溶液に、氷冷下、塩化アセチル (1.7ml) を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、クロロホルム (100ml) およびトリフルオロ酢酸 (50ml) を加え室温で2時間攪拌した。減圧濃縮後、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (100ml) およびトルエン (50ml) を加えて激しく攪拌後、NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/酢酸エチル系) で精製し、白色針状結晶の標題化合物 (3.78g) を得た。  
(収率 ; 58%)

融点 ; 165-167°C

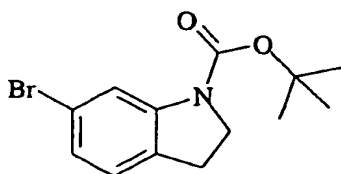
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm)

1.64-1.86 (4H, m), 2.52-2.82 (2H, m), 2.93 (2H, t, J=8Hz), 3.24-3.32 (2H, m), 3.42 (2H, t, J=8Hz), 3.44-3.52 (1H, m), 4.33 (2H, d, J=5Hz), 5.67 (1H, br-s), 6.34 (1H, s), 6.51 (1H, d, J=8Hz), 7.00 (1H, d, J=8Hz).

FAB-Mass; 274 (MH<sup>+</sup>).

#### 製造例53 6-(N-メチルスルファモイルメチル)インドリンの合成

##### (53-1) 1-*t*-ブトキシカルボニル-6-プロモインドリン

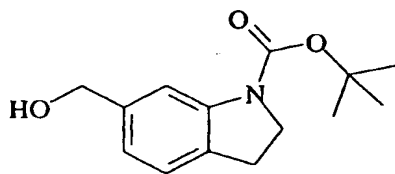


6-ブロモインドリン (5.1g) およびトリエチルアミン (3.1g) のテトラヒドロフラン (50ml) 溶液に、炭酸ジ-*t*-ブチル (6.7g) を添加し、室温で一夜攪拌した。水および酢酸エチルを加え、有機層を分配後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製し、無色油状の標題化合物 (5.5g) を得た。(収率: 71%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

1.56 (9H, s), 3.04 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.99 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, s).

(53-2) 1-*t*-ブトキシカルボニル-6-ヒドロキシメチルインドリン



1-*t*-ブトキシカルボニル-6-ブロモインドリン (3.5g) のテトラヒドロフラン (100ml) 溶液に、 $-78^\circ\text{C}$  で 2.5M- (*n*-ブチルリチウム)/ヘキサン溶液 (7ml) を 5 分間で滴下した。10 分後、ジメチルホルムアミド

(1.4ml)を加え、室温に昇温後、飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、残渣にエタノール(20ml)および水素化ホウ素ナトリウム(0.4g)を添加し、室温で1時間攪拌した。反応液に氷水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製し、無色油状の標題化合物(1.9g)を得た。

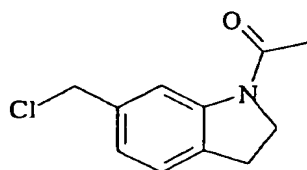
(収率； 66%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.60 (9H, s), 3.08 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.99 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 4.68 (2H, s),

6.95 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, s).

(53-3) 1-アセチル-6-クロロメチルインドリン



1-1-ブトキシカルボニル-6-ヒドロキシメチルインドリン(1.9g)の濃塩酸(20ml)溶液を50℃で一夜攪拌した。濃水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とした後、酢酸エチル(40ml)および塩化アセチル(0.5ml)を加え室温で1時間攪拌した。有機層を分配後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製し、

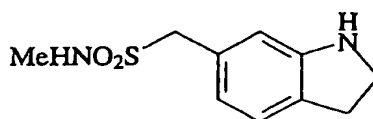
無色油状の標題化合物 (0.87g) を得た。(収率 ; 54%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

2.23 (3H, s), 3.20 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 4.09 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 4.59 (2H, s),

7.06 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.25 (1H, s).

(53-4) 6-(N-メチルスルファモイルメチル)インドリン



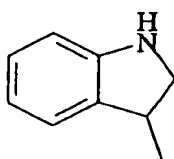
1-アセチル-6-クロロメチルインドリン (470mg)、亜硫酸ナトリウム (330mg) および塩化トリカブリンイルメチルアンモニウム (50mg) の水 (30ml) 溶液を1時間加熱還流した。減圧濃縮後、残渣に五塩化リン (500mg) およびオキシ塩化リン (5ml) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に氷水および酢酸エチルを加え、有機層を分配し飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣に2M-メチルアミン/テトラヒドロフラン (20ml) 溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え、有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、析出した結晶を濾過しエタノールで洗浄し、5N-塩酸 (5ml) に溶解し1時間加熱還流した。氷冷下、反応液を濃水酸化ナトリウム水溶液でpH8に調整し、クロロホルムを加え有機層を分配した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、白色結晶の標題化合物 (100mg) を得た。

(収率 ; 20%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

2. 71 (3H, s) , 3. 01 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 3. 20 (1H, br-s) , 3. 58 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 4. 15 (2H, s) , 4. 25 (1H, br-s) , 6. 65-6. 69 (2H, m) , 7. 08 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) .

製造例 54 3-メチルインドリンの合成



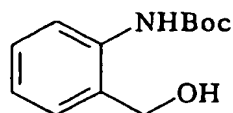
3-メチルインドール (1. 0g) をトリフルオロ酢酸 (30ml) に溶解し、氷冷下、トリエチルシラン (2. 4ml) を滴下し、1時間攪拌した。減圧濃縮後、飽和重曹水、酢酸エチルを加えて有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物 (0. 673 g) を得た。(収率 ; 66. 3%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 32 (3H, d,  $J=6. 8\text{Hz}$ ) , 3. 11 (1H, t,  $J=8. 6\text{Hz}$ ) , 3. 36 (1H, m) , 3. 70 (1H, t,  $J=8. 6\text{Hz}$ ) , 6. 65 (1H, d,  $J=8. 0\text{Hz}$ ) , 6. 73 (1H, t,  $J=8. 0\text{Hz}$ ) , 7. 03 (1H, t,  $J=8. 0\text{Hz}$ ) , 7. 09 (1H, d,  $J=8. 0\text{Hz}$ ) .

製造例 55 3-(4-フルオロフェニル)インドリンの合成

(55-1) 2-(1-ブトキシ)カルボニルアミノベンジルアルコール

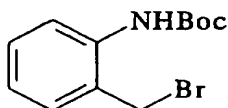


2-アミノベンジルアルコール (5g) から、Synthesis, 871 (1991) の方法に従い、淡黄色油状の標題化合物 (5.776 g) を得た。(収率 ; 60.4%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.52 (9H, s) , 4.69 (2H, s) , 7.02 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ) , 7.17 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ) , 7.31 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ) , 7.63 (1H, m) , 7.91 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ) .

(55-2) 臭化2-(*t*-ブトキシ)カルボニルアミノベンジル



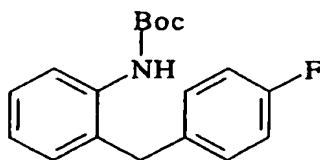
2-(*t*-ブトキシ)カルボニルアミノベンジルアルコール (4.93g) を用いてトリエチルアミン (0.58ml) を加え、製造例1と同様の反応を行った。反応液を減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、淡黄色結晶の標題化合物 (5.380g) を得た。(収率 ; 86.1%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.58 (9H, s) , 4.51 (2H, s) , 6.68 (1H, m) , 7.05 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ) , 7.28 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ) , 7.34 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ) , 7.84 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ) .

(55-3) 2-(4-フルオロベンジル)-*N*-(*t*-ブトキシ)カルボニルアニリ

ン

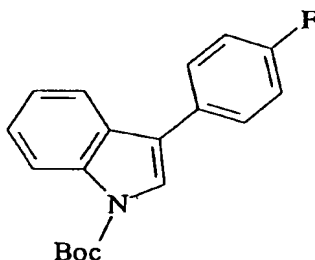


臭化2-(*t*-ブトキシ)カルボニルアミノベンジル (2.98g) と臭化4-フェニルマグネシウムを用いて J. Organomet. C. 329, 133-138 (1987). の方法に従い、淡黄色結晶の標題化合物 (1.187g) を得た。(収率 ; 39.4%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.46 (9H, s), 3.93 (2H, s), 6.12 (1H, m), 6.91-7.12 (7H, m), 7.82 (1H, br-d).

(55-4) 1-(*t*-ブトキシ)カルボニル-3-(4-フルオロフェニル)インドニル



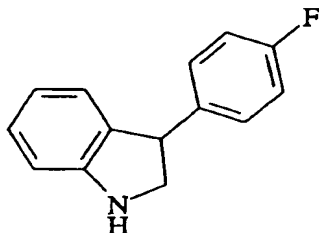
2-(4-フルオロベンジル)-*N*-(*t*-ブトキシ)カルボニルアニリン (0.5g) を用いて Synthesis, 871 (1991). の方法に従い、淡黄色油状の標題化合物 (0.340g) を得た。(収率 ; 68.2%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.69 (9H, s), 7.15 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.29 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.37 (1H,

t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.59 (2H, dd,  $J=6.0, 8.8\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, s), 7.75 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

(55-5) 3-(4-フルオロフェニル)インドリン



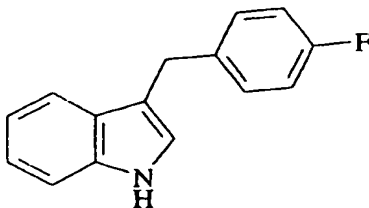
1-(*t*-ブトキシ)カルボニル-3-(4-フルオロフェニル)インドール (0.340g) をトリフルオロ酢酸を用いて脱保護した後、製造例54と同様の方法で、淡黄色油状の標題化合物 (0.184 g) を得た。(収率; 79.0%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

3.45 (1H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 3.92 (1H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 4.48 (1H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.72 (2H, m), 6.89 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.99 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.23 (2H, m).

製造例56 3-(4-フルオロベンジル)インドリンの合成

(56-1) 3-(4-フルオロベンジル)インドール



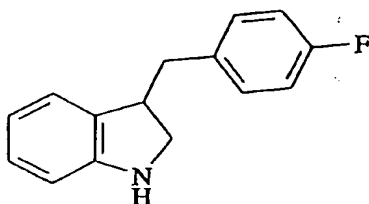


3-ホルミルインドールから、Tetrahedron Lett., 1869 (1986). の方法に従い、黄色油状の標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

4. 05 (2H, s), 6. 84 (1H, s), 6. 93 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7. 06 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7. 15-7. 19 (3H, m), 7. 46 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7. 97 (1H, m).

(56-2) 3-(4-フルオロベンジル)インドリン



3-(4-フルオロベンジル)インドール (2. 119g) をトリフルオロ酢酸 (3. 9ml) に溶解し、氷冷下、1. 0M-(ボラン・テトラヒドロフラン錯体) / テトラヒドロフラン溶液 (18. 7ml) を滴下し、室温で1時間攪拌した。水を加え、反応液を減圧濃縮し、エタノール (20ml)、5N-水酸化ナトリウム水溶液 (46ml) を加えて室温で1時間攪拌した。ここに酢酸エチル (200ml) を加えて有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、黄色油状の標題化合物 (1. 163g) を得た。(収率; 54. 4%)

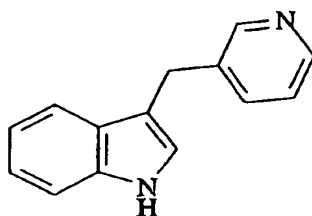
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

2. 80 (1H, dd,  $J=8.0, 13.6\text{Hz}$ ), 3. 06 (1H, dd,  $J=4.6, 13.6\text{Hz}$ ), 3. 26 (1H, m), 3. 55 (2H, m), 6. 48-6. 71 (2H, m), 6. 92 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ),

6.99 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, dd,  $J=5.6$ ,  
8.8Hz).

**製造例57 3-(3-ピリジルメチル)インドリンの合成**

**(57-1) 3-(3-ピリジルメチル)インドール**

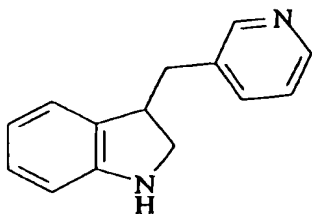


3-ブロモピリジンから、Tetrahedron Lett., 1869 (1986).の方法に従って、黄色油状の標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

4.11 (2H, s), 6.92 (1H, s), 7.09 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.18 (2H, m), 7.46  
(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ),  
8.33 (1H, m), 8.45 (1H, m), 8.60 (H, m).

**(57-2) 3-(3-ピリジルメチル)インドリン**



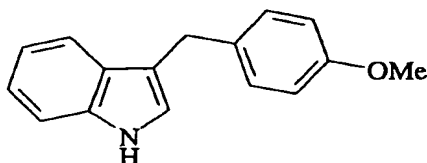
3-(3-ピリジルメチル)インドール (0.212g) を用い、製造例56-2と同様の方法により、黄色油状の標題化合物 (0.253g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

2.83 (1H, m), 3.06 (1H, m), 3.27 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, m), 6.50  
(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.69 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ),  
7.23 (1H, m), 7.49 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.48 (1H, m).

製造例58 3-(4-メトキシベンジル)インドリンの合成

(58-1) 3-(4-メトキシベンジル)インドール

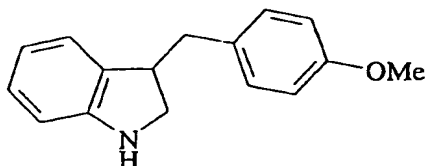


Tetrahedron Lett., 1869 (1986). の方法により得た 1-ジエチルカルバモイル-3-ホルミルインドール (7.33g) から、臭化 4-メトキシフェニルマグネシウムを用いて、Tetrahedron Lett., 1869 (1986). の方法に従って、淡黄色油状の標題化合物 (5.480g) を得た。(収率 ; 77.0%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

3.78 (3H, s), 4.06 (2H, s), 6.82 (2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.90 (1H, s), 7.07  
(1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.20 (2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ),  
7.36 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, m).

(58-2) 3-(4-メトキシベンジル)インドリン



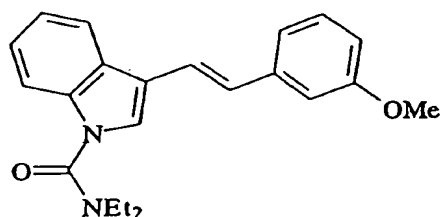
3-(4-メトキシベンジル)インドール (0.5g) を用い、製造例54に従って、淡黄色油状の標題化合物 (0.332g) を得た。(収率 ; 65.7%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

2.76 (1H, dd,  $J=8.4, 14.0\text{Hz}$ ) , 3.04 (1H, dd,  $J=5.2, 14.0\text{Hz}$ ) , 3.54 (2H, m) , 3.76 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ) , 3.81 (3H, s) , 6.65 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ) , 6.69 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ) , 6.85 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ) , 6.95 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ) , 7.04 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ) , 7.12 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ) .

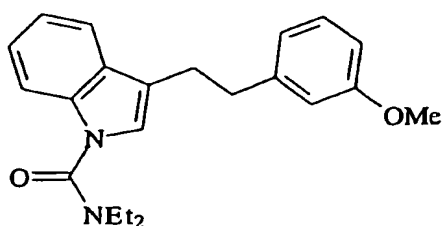
製造例59 3-(3-メトキシフェネチル)インドリンの合成

(59-1) 1-ジエチルカルバモイル-3-[2-(3-メトキシフェニル)ビニル]インドール



塩化 3-メトキシベンジルトリフェニルホスホニウム (1.71g) と、Tetrahedron Lett. 1869 (1986). の方法により合成した 1-ジエチルカルバモイル-3-ホルミルインドール (1.71g) を、製造例41-1に従いテトラヒドロフラン (5ml) 中にて反応し、褐色油状の標題化合物 (0.842g) を得た。(収率 ; 59.1%)

(59-2) 1-ジエチルカルバモイル-3-(3-メトキシフェネチル)インドール

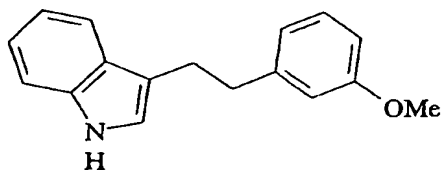


1-ジエチルカルバモイル-3-[2-(3-メトキシフェニル)ビニル]インドール (0.842g) をメタノール (20ml) に溶解し、パラジウム炭素を用いて常圧下室温で1時間接触還元した。触媒を濾去後、濾液を減圧濃縮して、褐色油状の標題化合物 (0.864g) を得た。(収率; 定量的)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

1.19 (6H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.01 (4H, m), 3.42 (4H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.78 (3H, s), 6.72 (2H, m), 6.79 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.95 (1H, s), 7.18 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, m), 7.57 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

(59-3) 3-(3-メトキシフェネチル)インドール



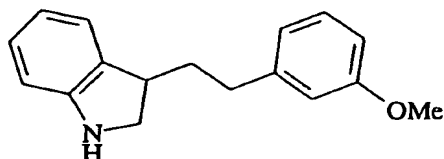
1-ジエチルカルバモイル-3-(3-メトキシフェネチル)インドール (0.864g) を Tetrahedron Lett. 7911 (1993) の方法により脱保護して、褐色油状の標題化合物 (0.554g) を得た。(収率; 91.1%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

3.00 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.75 (2H, m), 6.82 (1H, d,  $J=$

8. 0Hz), 6. 93 (1H, s), 7. 12 (1H, t, J=8. 0Hz), 7. 19 (2H, q, J=8. 0Hz),  
7. 36 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 62 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 93 (1H, m).

(59-4) 3-(3-メトキシフェネチル)インドリン



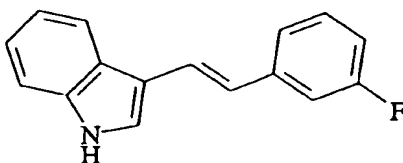
3-(3-メトキシフェネチル)インドール (0. 554 g) を用い、製造例  
56-2に従って、淡黄色油状の標題化合物 (0. 133g) を得た。(収率 ;  
23. 8%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

1. 83 (1H, m), 2. 15 (1H, m), 2. 70 (2H, t, J=8. 0Hz), 3. 34 (1H, m), 3. 71  
(2H, t, J=8. 0Hz), 3. 80 (3H, s), 6. 64 (1H, d, J=8. 0Hz), 6. 75 (3H, m),  
6. 80 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 03 (1H, t, J=8. 0Hz), 7. 10 (1H, d, J=8. 0Hz),  
7. 20 (1H, t, J=8. 0Hz).

製造例60 3-(3-フルオロフェネチル)インドリンの合成

(60-1) 3-[2-(3-フルオロフェニル)ビニル]インドール



3-ホルミルインドール (1. 0g)、塩化3-フルオロベンジルホスホニ  
ウム (2. 8 g) を用い、製造例41-1に従って、無色結晶の標題化合物

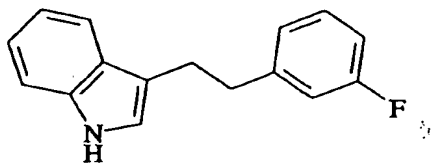
(0.598g)を得た。(収率；73.1%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

6.51 (1H, d,  $J=12.0\text{Hz}$ )、6.80 (1H, d,  $J=12.0\text{Hz}$ )、6.89 (1H, m)、7.06-

7.37 (7H, m)、7.47 (1H, dd,  $J=0.4, 8.0\text{Hz}$ )、8.04 (1H, m)。

(60-2) 3-(3-フルオロフェネチル)インドール



3-[2-(3-フルオロフェニル)ビニル]インドール (0.598g) を用い、製造例59-2に従って、褐色油状の標題化合物 (0.541g) を得た。(収率；89.7%)

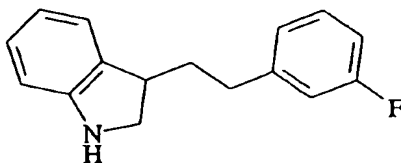
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

3.04 (4H, m)、6.90 (2H, m)、6.98 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ )、7.13 (1H, dt,  $J=$

0.8, 8.0Hz)、7.23 (2H, m)、7.36 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ )、7.61 (1H, dd,  $J=$

0.8, 8.0Hz)、7.89 (1H, br-s)。

(60-3) 3-(3-フルオロフェネチル)インドリン



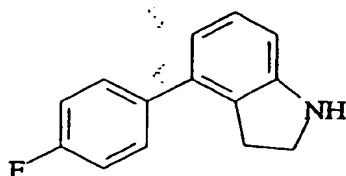
3-(3-フルオロフェネチル)インドール (0.541g) を用い、製造例56-2に従って、褐色油状の標題化合物 (0.582g) を得た。(収率；定量)

的)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

1. 87 (1H, m), 2. 14 (1H, m), 2. 72 (2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 3. 26 (2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 3. 30 (1H, m), 3. 71 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6. 65 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6. 73 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6. 88 (2H, m), 7. 03 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7. 13 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7. 23 (1H, m).

製造例 61 4-(4-フルオロフェニル)インドリンの合成



J. Org. Chem. (1986; vol. 5, No. 26, p 5106). 記載の方法に従って合成した4-プロモインドール (1.0g)、4-フルオロフェニルボロニックアシッド (1.1g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.24g)、10%-炭酸ナトリウム水溶液 (10ml) およびトルエン (20ml) の混合物を、4時間加熱還流した。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を分配後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製し、残渣にトリフルオロ酢酸 (10ml) および1M-(ボラン・テトラヒドロフラン錯体)/テトラヒドロフラン溶液 (6.8ml) を加え、0℃で1時間攪拌した。水を加え減圧濃縮後、エタノールおよび水酸化ナトリウム水溶液を加え30分攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を分配後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシ

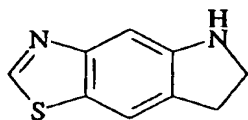


ウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製し、無色油状の標題化合物（0.5g）を得た。（収率； 46%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

3.01 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ )、3.50 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ )、3.81 (1H, br-s)、6.61 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )、6.72 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )、7.02-7.10 (3H, m)、7.38-7.41 (2H, m)。

#### 製造例62 チアゾロ [5,4-f] インドリンの合成



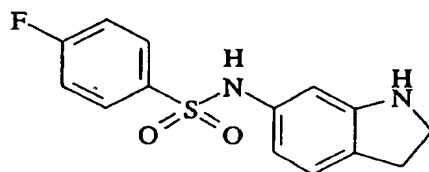
1-アセチル-6-アミノインドリン（6.0g）、チオシアン酸カリウム（9.3g）の酢酸（100ml）溶液に臭素（2.5ml）を滴下し、室温で5時間攪拌した。氷冷下、反応液に5N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、析出した結晶を濾取した。結晶を60℃で一夜風乾後、ジメチルホルムアミド（90ml）に溶解し、亜硝酸イソアミル（18ml）を滴下し80℃で1時間攪拌した。減圧濃縮後、5N-水酸化ナトリウム水溶液およびクロロホルムを加え有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製し、5N-塩酸（150ml）を加え30分加熱還流した。5N-水酸化ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製し、かつ色粉

末結晶状の標題化合物 (1.2g) を得た。(収率 ; 21%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

3.14 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ )、3.65 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ )、4.00 (1H, br-s)、7.28 (1H, s)、7.58 (1H, s)、8.83 (1H, s)。

**製造例 63** 6-(4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)インドリンの合成



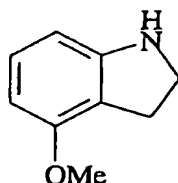
1-アセチル-6-アミノインドリン (1.0g) のピリジン溶液 (10ml) に、氷冷下、塩化4-フルオロベンゼンスルホニル (1.4g) を滴下し30分攪拌した。減圧濃縮後、5N-塩酸を加え5時間加熱還流した。反応液を濃水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/エタノール系) で精製し、白色粉末結晶の標題化合物 (1.36g) を得た。

(収率 ; 82%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

2.95 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ )、3.64 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ )、3.78 (1H, br-s)、6.22 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )、6.33 (1H, br-s)、6.48 (1H, s)、6.90 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )、7.08-7.12 (2H, m)、7.71-7.80 (2H, m)。

**製造例 64** 4-メトキシインドリンの合成



4-メトキシインドール (0.46g) のトリフルオロ酢酸 (10ml) 溶液に、氷冷下、1M-(ボラン・テトラヒドロフラン錯体)/テトラヒドロフラン溶液 (6.2ml) を滴下し、1時間攪拌した。

水を加えて減圧濃縮後、エタノールおよび5N-水酸化ナトリウム水溶液を加え一夜攪拌した。減圧濃縮し、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製し、かっ色油状の標題化合物 (130mg) を得た。

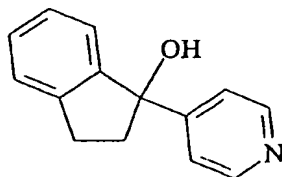
(収率: 28%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

2.95 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.52 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.80 (1H, s), 6.28 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.30 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.99 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例65 1-(ピペリジン-4-イル)インダンの合成

##### (65-1) 1-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)インダン

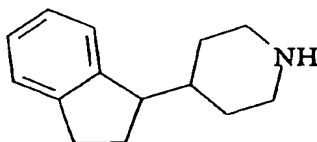


4-ブロモピリジン塩酸塩 (19.4g) に 2N-水酸化ナトリウム水溶液 (120ml) と エーテル (300ml) を加え、4-ブロモピリジンを抽出、エーテル層を無水炭酸カリウムで乾燥後、 $-70^{\circ}\text{C}$  に冷却した。この混合物に 2.5M-(n-ブチルリチウム) (40ml) を攪拌下、滴下した。滴下終了後、30分反応液を攪拌し、ここに 1-インダノン (13.0g) のエーテル溶液 (60ml) を  $-70^{\circ}\text{C}$  で加えた。反応液を 12時間かけて室温に戻した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水に分配し、酢酸エチル層を水洗、乾燥、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、無色油状の標題化合物 (7.6g) を得た。(収率 35.9%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

2.40-2.50 (2H, m), 2.82 (1H, br-s), 2.94-3.04 (1H, m), 3.17-3.26 (1H, m), 7.02 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, dt,  $J=8.4, 2.8\text{Hz}$ ), 7.33 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.30-7.37 (2H, m), 8.47 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

(65-2) 1-(ピペリジン-4-イル)インダン



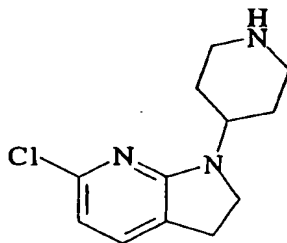
1-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)インダン (6.0g)、6N-塩酸 (20ml)、エタノール (20ml) の混合液を  $100^{\circ}\text{C}$  で 30分加熱した。反応液を減圧濃縮し、残渣にエタノール (200ml) と酸化白金 (0.2g) を加え、 $3\text{kg}/\text{cm}^2$  で水素添加した。反応終了後、反応液をセライトを通してろ過し、エタノールで抽出した。ろ液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルと 2N

-水酸化ナトリウム水溶液に分配し、酢酸エチル層を水洗、乾燥、減圧濃縮後、NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、淡褐色粉末結晶状の標題化合物（4.2g）を得た。（収率：73.4%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.13-1.49 (3H, m), 1.51 (1H, br-s), 1.62-1.70 (1H, m), 1.72-1.82 (1H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.02-2.18 (1H, m), 2.50-2.64 (2H, m), 2.75-2.92 (2H, m), 3.01-3.13 (3H, m), 7.09-7.21 (4H, m).

製造例66 1-(ピペリジン-4-イル)-6-クロロ-7-アザインドリンの合成



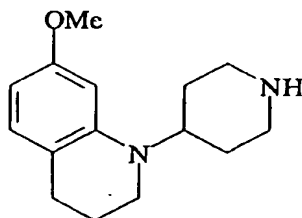
2,6-ジクロロ-3-ホルミルメチルピリジン (5.6g)、エチル 4-アミノ-1-ピペリジンカルボキシレート (7.6g)、酸化白金 (140mg)、酢酸 (1.0ml) およびエタノール (100ml) の混合物を、常温常圧水素気流下で接触還元した。6時間後触媒を濾去し減圧濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルで希釈し、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン/エタノール系）で精製し、トリエチルアミン (1.5g) およびo-ジクロロベンゼン (100ml) を加えて180℃で2時間加熱した。反応液を減

圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルで希釈し、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製した。残渣に水酸化カリウム（10g）およびエチレングリコール（200ml）を加え、2時間加熱還流した。反応液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、かつ色油状の標題化合物（2.3g）を得た。（収率；33%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1.71-1.89 (4H, m), 2.80-2.91 (2H, m), 2.94 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.25-3.34 (2H, m), 3.66 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 4.11-4.23 (1H, m), 6.38 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

製造例67 1-(4-ピペリジニル)-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの合成



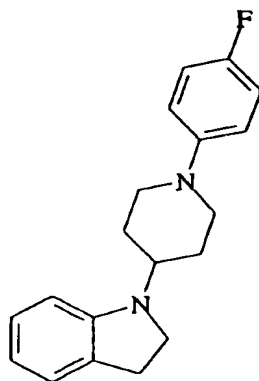
特開平3-173870号公報記載の方法により得た1-(4-ピペリジニル)-7-メトキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル（1.50g）の、THF（50ml）溶液を0℃に冷却し、水素化アルミニウムリチウム（660mg）を5回に分けて加えた。その反応混合物を、0℃で10分間攪拌した後、4時間加熱還流した。反応終了後、反応混合物を0℃に冷却し、水（0.66ml）、

5N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.66ml)、水 (2ml) の順に加え、さらに硫酸マグネシウムを加え10分間攪拌した。析出物をセライトでろ過し、濾液を濃縮することにより、標題化合物 (1.27g) を得た。(収率 ; 89%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.62-1.91 (6H, m), 2.02-2.12 (1H, m), 2.64-2.75 (3H, m), 3.07-3.22 (4H, m), 3.51-3.74 (1H, m), 3.77 (3H, s), 6.13 (1H, dt,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ ), 6.24 (1H, t,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

実施例1 1-[1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



インドリン (300mg)、1-(4-フルオロフェニル)-4-ピペリドン (580mg)、酢酸 (650mg) およびジクロロエタン (30ml) の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (760mg) を加え、2時間攪拌した。反応液に、酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト

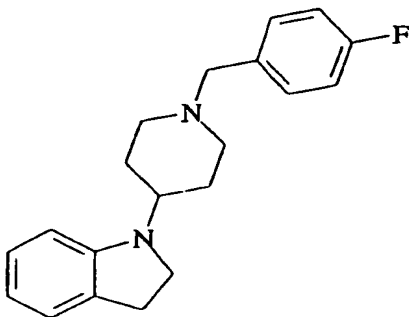
グラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製し、白色プリズム晶の標題化合物 (470mg) を得た。（収率； 63%）

融点； 120-122℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.82-1.93 (4H, m), 2.71-2.82 (2H, m), 2.92-3.01 (2H, m), 3.39-3.43 (3H, m), 3.63-3.71 (2H, m), 6.42-6.49 (1H, m), 6.60-6.65 (1H, m), 6.90-7.10 (6H, m).

FAB-Mass; 297 (MH $^+$ ).

実施例2 1-[1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



臭化4-フルオロベンジル (0.067ml) をN,N-ジメチルホルムアミド (2.5ml) に溶解し、臭化4-フルオロベンジル (0.067ml)、トリエチルアミン (0.075ml) を加えて5時間攪拌した。水、酢酸エチルを加え、有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製して、無色結晶の標題化合物 (0.131g) を得た。（収率； 86.1%）

これに塩酸を加えて塩とし、エタノールから再結晶して標題化合



物の塩酸塩の無色結晶を得た。

融点(塩酸塩) ; 223℃

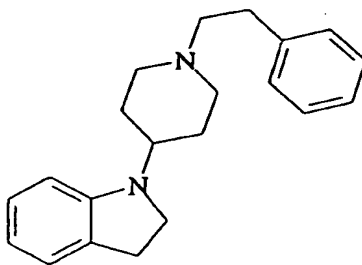
Hydrochloride

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.84 (2H, br-d) , 2.14 (2H, m) , 2.90 (2H, t, J=8.4Hz) , 3.01 (2H, m) ,  
3.33 (2H, t, J=8.4Hz) , 3.40 (2H, br-d) , 3.72 (1H, m) , 4.27 (2H, d, J=  
4.8Hz) , 6.62 (1H, d, J=7.6Hz) , 6.63 (1H, t, J=7.6Hz) , 7.02 (1H, t, J  
=7.6Hz) , 7.06 (1H, d, J=7.6Hz) , 7.31 (2H, t, J=8.8Hz) , 7.70 (2H, dd,  
J=5.6, 8.8Hz) .

ESI-Mass ; 311.1 (MH<sup>+</sup>) .

実施例3 1-(1-フェネチルピペリジン-4-イル)インドリンの合成



(2-ブロモエチル)ベンゼン (0.19g) を用い、実施例2に従って、無色油状の標題化合物 (0.126g) を得た。(収率 ; 77.3%)

これに塩酸を加えて塩とし、エタノールから再結晶して標題化合物の塩酸塩の無色結晶を得た。

融点(塩酸塩) ; 234℃

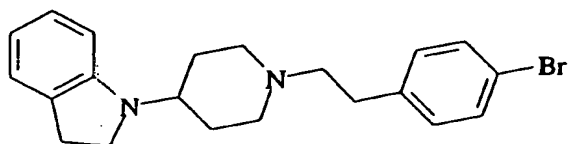
Hydrochloride

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1. 89 (2H, m), 2. 10 (2H, m), 2. 91 (2H, t, J=8. 2Hz), 3. 09 (4H, m), 3. 26 (2H, m), 3. 35 (2H, t, J=8. 2Hz), 3. 65 (2H, m), 3. 76 (1H, m), 6. 60 (1H, d, J=7. 6Hz), 6. 61 (1H, t, J=7. 6Hz), 7. 02 (1H, t, J=7. 6Hz), 7. 06 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 28 (3H, m), 7. 35 (2H, m).

FAB-Mass: 307 (MH+).

実施例4 1-[1-(4-ブロモフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



臭化4-ブロモフェネチル (0. 1g) を用い、実施例2に従って、無色油状の標題化合物 (0. 119g) を得た。(収率: 63. 0%)

これに塩酸を加えて塩とし、エタノールから再結晶して、標題化合物の塩酸塩 (0. 110g) を得た。

融点 (塩酸塩): 230℃

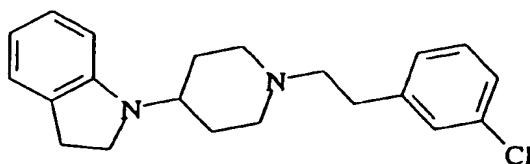
Hydrochloride.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm)

1. 88 (2H, br-d), 2. 09 (2H, m), 2. 91 (2H, t, J=8. 2Hz), 3. 09 (4H, m), 3. 25 (2H, m), 3. 36 (2H, t, J=8. 2Hz), 3. 62 (2H, br-d), 3. 75 (1H, m), 6. 59 (1H, d, J=8. 0Hz), 6. 60 (1H, t, J=8. 0Hz), 7. 02 (1H, t, J=8. 0Hz), 7. 05 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 27 (2H, d, J=8. 4Hz), 7. 55 (2H, d, J=8. 4Hz).

FAB-Mass: 385 (MH+).

実施例5 1-[1-(3-クロロフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



臭化3-クロロフェネチル (0.1g) を用い、実施例2に従って、無色油状の標題化合物 (0.119g) を得た。(収率 ; 63.0%)

これに塩酸を加えて塩とし、エタノールから再結晶して、標題化合物の塩酸塩 (0.110g) を得た。

融点 (塩酸塩) ; 219°C

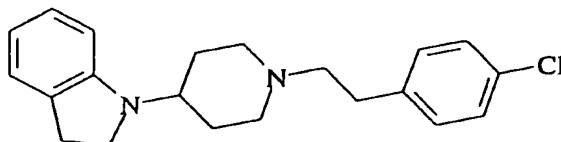
Hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.89 (2H, br-d) , 2.11 (2H, m) , 2.91 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ) , 3.09 (4H, m) ,  
3.27 (2H, m) , 3.35 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ) , 3.63 (2H, br-d) , 3.77 (1H, br-t) ,  
6.62 (2H, m) , 7.02 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7.06 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7.27 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 7.32-7.41 (3H, m) .

FAB-Mass ; 341 (MH $^+$ ) .

#### 実施例6 1-[1-(4-クロロフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



臭化4-クロロフェネチル (0.1g) を用い、実施例2に従って、無色油状の標題化合物 (0.125g) を得た。(収率 ; 74.8%)

これに塩酸を加えて塩とし、エタノールから再結晶して、標題化合物の塩酸塩 (0.120g) を得た。

融点 (塩酸塩) ; 228℃

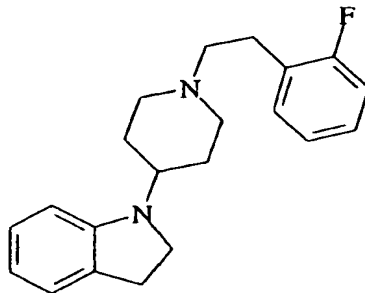
Hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

1.88 (2H, br-d), 2.11 (2H, m), 2.91 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.09 (4H, m),  
3.25 (2H, m), 3.35 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.63 (2H, br-d), 3.77 (1H, br-t),  
6.62 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.63 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ),  
7.06 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.33 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.42 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

FAB-Mass; 341 (MH $^+$ ).

実施例7 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



実施例2と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)インドリン (300mg) および製造例1と同様にして得た臭化2-フルオロフェネチル (340mg) から、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (290mg) を得た。(収率 ; 54%)

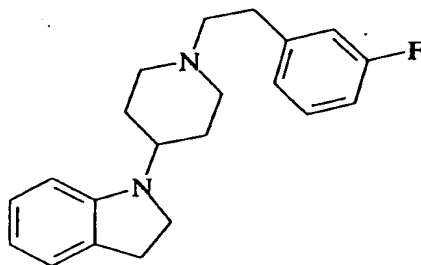
融点 (塩酸塩) ; 229-231℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 81-1. 90 (2H, m) , 2. 00-2. 12 (2H, m) , 2. 89 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 3. 01-  
3. 16 (4H, m) , 3. 20-3. 30 (2H, m) , 3. 33 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 3. 60-3. 79 (3H,  
m) , 6. 53-6. 60 (2H, m) , 6. 96-7. 04 (2H, m) , 7. 16-7. 23 (2H, m) , 7. 29-  
7. 40 (2H, m) , 10. 80 (1H, br-s) .

FAB-Mass; 325 (MH $^+$ ) .

実施例 8 1-[1-(3-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



1-(ピペリジン-4-イル)インドリン (500mg) の塩化メチレン (30ml) 溶液にジシクロヘキシルカルボジイミド (560mg) を添加し、0℃で攪拌した。1時間後、3-フルオロフェニル酢酸 (420mg) を加え、室温で2時間攪拌した。析出した結晶を濾過し濾液を減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製した。残渣をテトラヒドロフラン (30ml) で希釈し、氷冷攪拌下、水素化アルミニウムリチウム (290mg) を少量ずつ添加した後、室温で一夜攪拌した。氷水冷却下、反応液に水 (0.29ml)、次いで5N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.87ml)、更に水 (0.29ml) を注意深く滴下し、激しく攪拌した。析出した沈殿を濾去後、濾液を減圧濃縮し、シリカゲル

カラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製し、常法により塩酸塩とし、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩（550mg）を得た。（収率； 61%）

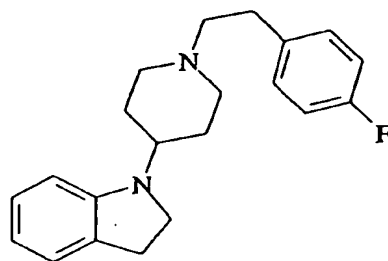
融点（塩酸塩）； 231-234℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1. 81-1. 89 (2H, m) , 1. 93-2. 07 (2H, m) , 2. 88 (2H, t, J=8Hz) , 3. 00-3. 11 (4H, m) , 3. 23-3. 35 (4H, m) , 3. 58-3. 75 (3H, m) , 6. 51-6. 57 (2H, m) , 6. 95-7. 03 (2H, m) , 7. 06-7. 19 (2H, m) , 7. 35-7. 41 (2H, m) .

FAB-Mass ; 325 (MH<sup>+</sup>) .

実施例9 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ブロモインドリン（300mg）のテトラヒドロフラン（15ml）溶液に、-78℃で2.5M-（n-ブチルリチウム）／ヘキサン溶液（0.36ml）を10分間で滴下した。10分後、飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／エタノール系）で精製後、常法により塩酸塩とし、白色針状結

晶の標題化合物の塩酸塩 (240mg) を得た。 (収率 ; 90%)

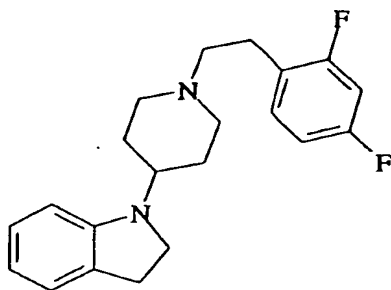
融点 (塩酸塩) ; 233℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1. 81-1. 90 (2H, m) , 2. 00-2. 13 (2H, m) , 2. 90 (2H, t, J=8Hz) , 3. 00-  
3. 14 (4H, m) , 3. 19-3. 28 (2H, m) , 3. 30 (2H, t, J=8Hz) , 3. 58-3. 63 (2H,  
m) , 3. 69-3. 79 (1H, m) , 6. 51-6. 60 (2H, m) , 6. 94-7. 08 (2H, m) , 7. 12-  
7. 20 (2H, m) , 7. 29-7. 39 (2H, m) , 10. 70 (1H, br-s) .

FAB-Mass ; 325 (MH<sup>+</sup>) .

実施例10 1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]イン  
ドリンの合成



実施例8と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)インドリン (500mg) および2,4-ジフルオロフェニル酢酸 (470mg) から、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (720mg) を得た。 (収率 ; 76%)

融点 (塩酸塩) ; 226-227℃

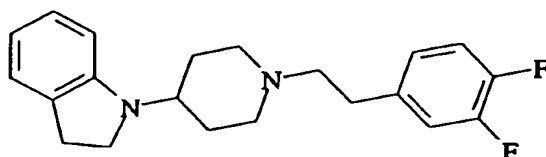
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1. 81-2. 08 (4H, m) , 2. 89 (2H, t, J=8Hz) , 3. 00-3. 15 (4H, m) , 3. 20-  
3. 39 (4H, m) , 3. 40-3. 75 (3H, m) , 6. 49-6. 57 (2H, m) , 6. 94-7. 04 (2H,

m), 7.07-7.12 (1H, m), 7.23-7.30 (1H, m), 7.39-7.46 (1H, m).

FAB-Mass; 343 (MH+).

実施例11 1-[1-(3,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



3,4-ジフルオロフェニル酢酸 (0.095g) をテトラヒドロフラン (5.0 ml) に溶解し、1,1-カルボニルジイミダゾール (0.089g) を加え、室温で15分間攪拌した後、1-(ピペリジン-4-イル)インドリン (0.1g) を加えた。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、無色油状物を得た。これをテトラヒドロフラン (2.5ml) に溶解し、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム (0.046g) を加え、2時間加熱還流した。反応液を冷却後、水 (0.05ml)、5N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.05ml)、水 (0.15ml) を加え、固形物を濾去後減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、無色油状の標題化合物 (0.190g) を得た。(収率; 定量的)

これに塩酸を加えて塩とし、エタノールから再結晶して、標題化合物の塩酸塩 (0.120g) を得た。

融点 (塩酸塩); 223℃

Hydrochloride

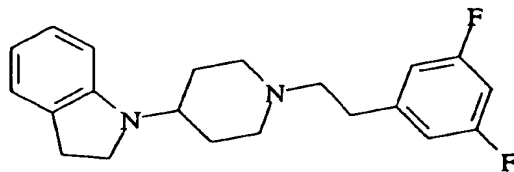


$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 87 (2H, br-d) , 2. 06 (2H, m) , 2. 90 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ) , 3. 09 (4H, m) ,  
 3. 28 (2H, m) , 3. 33 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ) , 3. 62 (2H, br-d) , 3. 74 (1H, br-t) ,  
 6. 57 (1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ) , 6. 58 (1H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ) , 7. 01 (1H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ) ,  
 7. 04 (1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ) , 7. 16 (1H, m) , 7. 39-7. 46 (2H, m) .

FAB-Mass ; 343 (MH $^+$ ) .

実施例12 1-[1-(3,5-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



3,5-ジフルオロフェニル酢酸 (0.189g) を用い、実施例11に従って、無色油状の標題化合物 (0.342g) を得た。(収率 ; 定量的)

これに塩酸を加えて塩とし、エタノールから再結晶して、標題化合物の塩酸塩 (0.268g) を得た。

融点 (塩酸塩) ; 208℃

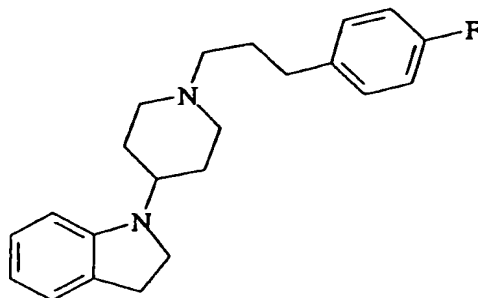
Hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 89 (2H, br-d) , 2. 12 (2H, m) , 2. 92 (2H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ) , 3. 09 (4H, m) ,  
 3. 27 (2H, m) , 3. 36 (2H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ) , 3. 61 (2H, br-d) , 3. 78 (1H, m) ,  
 6. 64 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ) , 6. 64 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ) , 7. 04 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ) ,  
 7. 07 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ) , 7. 14-7. 18 (1H, m) , 7. 38-7. 45 (2H, m) .

FAB-Mass; 343 (MH<sup>+</sup>).

実施例13 1-[1-(4-フルオロフェニルプロピル)ピペリジン-4-イル]  
インドリンの合成



4-フルオロ桂皮酸 (5g) にエタノール (50ml) を加え、完全に溶解するまで酢酸エチルを加え、パラジウムカーボン触媒を加えて、常圧下接触還元を行った。セライト濾過後、濾液を減圧濃縮し得られた無色結晶の一部 (0.082g) をテトラヒドロフラン (5.0ml) に溶解し、カルボニルジイミダゾール (0.079g)、1-(4-ピペリジル)インドリン (0.1g) を加え、室温で14時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、淡黄色油状物 0.171g) を得た。これをテトラヒドロフラン (5.0ml) に溶解し、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム (0.046g) を加えた後、2時間加熱還流した。再び氷冷し、水 (0.05ml)、5N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.05ml)、水 (0.15ml) を加え、析出した固形物を濾去後減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン、酢酸エチル系) で精製して、無色油状の標題化合物 (0.113g) を得た。

(収率 ; 68.1%)

これに塩酸を加えて塩とし、エタノールから再結晶し無色結晶の標題化合物の塩酸塩（吸湿性）を得た。

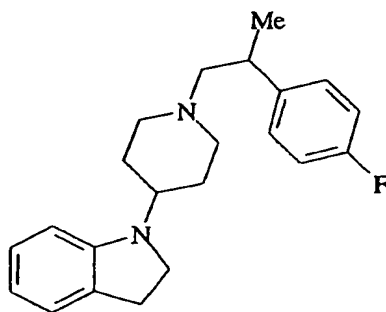
# Hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 83 (2H, br-d), 1. 97-2. 14 (4H, m), 2. 64 (2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 2. 90 (2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 3. 00 (4H, m), 3. 33 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3. 54 (2H, br-d), 3. 73 (1H, m), 6. 58 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6. 61 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7. 02 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7. 05 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7. 14 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 29 (2H, dd,  $J=5.6, 8.8\text{Hz}$ ).

ESI-Mass; 339. 2 (MH $^+$ ).

## 実施例14 1-(1-[2-(4-フルオロフェニル)プロピル]ピペリジン-4-イル)インドリンの合成



1-(4-ピペラジニル)インドリン (0. 20 g) をジメチルホルムアミド (3ml) に溶解し、4-(2-ブロモ-1-メチルエチル)フルオロベンゼン (10. 0g) ならびにトリエチルアミン (0. 14ml) を加え60℃で一夜攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られ

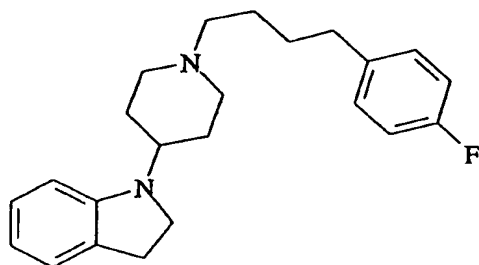
た残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／塩化メチレン系）で精製し、油状の標題化合物（178mg）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm)

1. 37 (3H, d, J=6. 8Hz) , 1. 60-2. 10 (8H, m) , 2. 85-3. 50 (8H, m) , 6. 36 (1H, d, J=7. 5Hz) , 6. 58 (1H, t, J=7. 5Hz) , 6. 97-7. 07 (4H, m) , 7. 24-7. 30 (2H, m) .

FAB-Mass ; 339 (MH<sup>+</sup>) .

実施例15 1-[1-(4-フルオロフェニルブチル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



実施例8と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)インドリン（1.0g）および4-(4-フルオロフェニル)酪酸（0.9g）から、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩（0.23g）を得た。（収率； 12%）

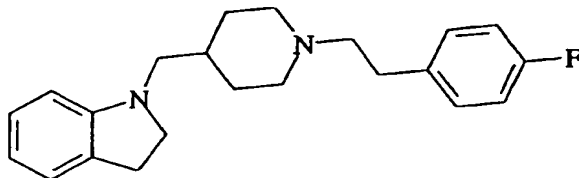
融点（塩酸塩）； 204-206℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1. 51-1. 71 (4H, m) , 1. 79-1. 86 (2H, m) , 1. 89-2. 02 (2H, m) , 2. 60 (2H, t, J=7Hz) , 2. 87 (2H, t, J=8Hz) , 2. 92-3. 07 (4H, m) , 3. 29 (2H, t, J=7 Hz) , 3. 47-3. 53 (2H, m) , 3. 62-3. 72 (1H, m) , 6. 48-6. 56 (2H, m) , 6. 92-7. 02 (2H, m) , 7. 06-7. 12 (2H, m) , 7. 20-7. 28 (2H, m) , 9. 99 (1H, br-s) .

FAB-Mass; 353 (MH<sup>+</sup>).

実施例16 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]メチル  
インドリンの合成



1-フルオロフェネチル-4-ホルミルピペリジン (0.240g)、インドリン (0.095ml) を1,2-ジクロロエタン (3.5ml) に溶解し、酢酸 (0.29ml)、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.36g) を加え、室温で2時間攪拌した。飽和重曹水、酢酸エチルを加え、有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、黄色油状の標題化合物 (0.211g) を得た。(収率; 73.3%)

これにシュウ酸 (28mg) を加えて塩とし、アセトンから再結晶し、無色結晶として標題化合物のシュウ酸塩を得た。

融点 (シュウ酸塩); 201-206℃

Oxalatc

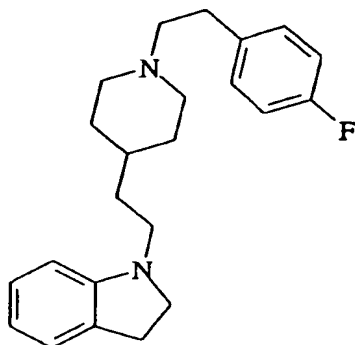
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.57 (2H, m), 1.90 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.92 (6H, m), 3.07 (2H, m),  
3.23 (2H, m), 3.34 (2H, t, J=8.4Hz), 3.57 (2H, br-d), 6.52 (1H, d, J=  
7.6Hz), 6.58 (1H, t, J=7.6Hz), 6.99 (1H, t, J=7.6Hz), 7.03 (1H, d, J

=7.6Hz), 7.18 (2H, t, J=8.8Hz), 7.33 (2H, dd, J=5.2, 8.8Hz).

ESI-Mass; 339.1 (MH<sup>+</sup>).

実施例17 1-[2-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]エチル]インドリンの合成



実施例1と同様にし、インドリン (170mg)、1-(4-フルオロフェネチル)-4-ピペリジンアセトアルデヒド (360mg)、酢酸 (440mg) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (490mg) から、白色プリズム晶の標題化合物の塩酸塩 (270mg) を得た。(収率; 48%)

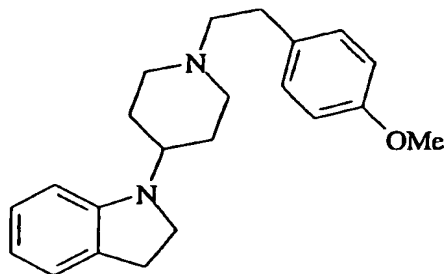
融点(塩酸塩); 159-161℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.45-1.70 (5H, m), 1.89-1.98 (2H, m), 2.80-3.10 (8H, m), 3.14-3.36 (4H, m), 3.50-3.58 (2H, m), 6.50-6.58 (2H, m), 6.96-7.03 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.30-7.38 (2H, m), 10.16 (1H, m).

FAB-Mass; 353 (MH<sup>+</sup>).

実施例18 1-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



臭化4-メトキシフェネチル (0.23g) を用い、実施例2に従って、無色結晶の標題化合物 (0.131g) を得た。(収率; 86.1%)

これに塩酸を加えて塩とし、エタノールから再結晶して、無色結晶の標題化合物塩酸塩を得た。

融点(塩酸塩); 244℃

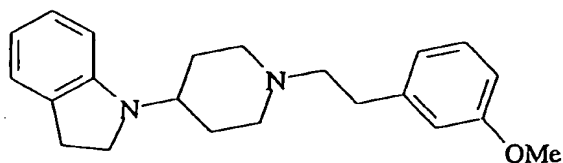
Hydrochloride

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.88 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=8.4Hz), 3.00 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.21 (2H, m), 3.33 (2H, t, J=8.4Hz), 3.63 (2H, br-d), 3.73, (3H, s), 3.74 (1H, m), 6.57 (1H, d, J=7.6Hz), 6.59 (1H, t, J=7.6Hz), 6.91 (2H, d, J=8.4Hz), 7.01 (1H, t, J=7.6Hz), 7.04 (1H, d, J=7.6Hz), 7.21 (2H, d, J=8.4Hz).

FAB-Mass; 337 (MH<sup>+</sup>).

実施例19 1-[1-(3-メトキシフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



3-メトキシフェネチルアルコールを用い、製造例1に従って、得られた淡黄色油状物(0.23g)を実施例2に従い、無色結晶の標題化合物(0.150g)を得た。(収率; 45.4%)

これに塩酸を加えて塩とし、エタノールから再結晶して、標題化合物の塩酸塩の無色結晶を得た。

融点(塩酸塩); 229℃

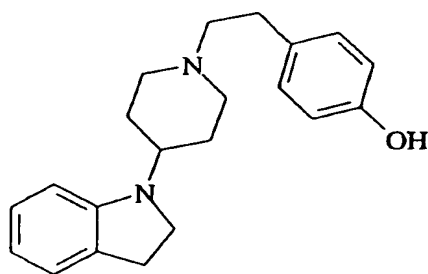
Hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm)

1.88 (2H, br-d), 2.14 (2H, m), 2.92 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.07 (4H, m),  
3.25 (2H, m), 3.37 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.63 (2H, br-d), 3.75 (3H, s), 3.  
77 (1H, m), 6.57 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.45 (1H, m), 6.81-6.88 (3H, m), 7.  
05 (2H, m), 7.26 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

FAB-Mass; 337 (MH $^+$ ).

実施例20 1-[1-(4-ヒドロキシフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



1-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン(0.23g)を47%-臭化水素酸水溶液(5ml)に溶解し、90分間加熱還流した。放冷後、飽和重曹水中にあげ(pH 9-10)、酢酸エチルで抽出し、



飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン、酢酸エチル系）で精製して、無色結晶の標題化合物 (0.113g) を得た。（収率； 75.7%）

これに塩酸を加えて塩とし、エタノールから再結晶して標題化合物の塩酸塩の無色結晶を得た。

融点（塩酸塩）； 240℃

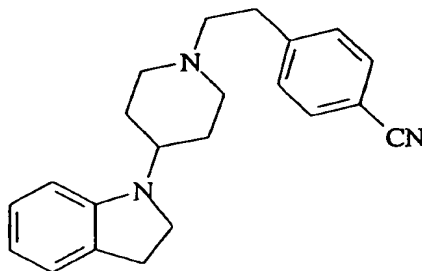
Hydrochloride

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.87 (2H, m), 2.09 (2H, m), 2.91 (2H, t, J=8.4Hz), 2.95 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.34 (2H, t, J=8.4Hz), 3.62 (2H, br-d), 3.75 (1H, m), 6.61 (2H, m), 6.73 (2H, d, J=8.4Hz), 7.05 (4H, m), 10.69 (1H, br-s).

FAB-Mass; 323 (MH<sup>+</sup>).

実施例 21 1-[1-(4-シアノフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



1-[1-(4-ヒドロキシイミノメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン (0.466g) を塩化メチレン (6.5ml) に溶解し、トリエチルア

ミン (0.35ml) を加え、窒素雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$  で無水トリフルオロ酢酸 (0.14ml) を滴下し、3時間攪拌した。飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物 (0.126g) を得た。(収率; 28.9%)

これに塩酸を加えて塩とし、標題化合物の塩酸塩を得た。

融点 (塩酸塩);  $228^{\circ}\text{C}$

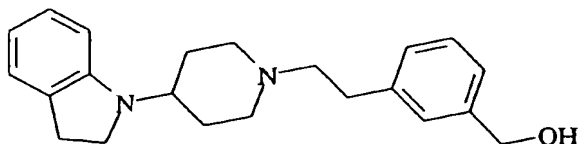
Hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ );  $\delta$  (ppm)

1.89 (2H, br-d), 2.12 (2H, m), 2.91 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.12 (2H, m),  
3.21 (2H, m), 3.28 (2H, m), 3.34 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.63 (2H, br-d),  
3.76 (1H, m), 6.60 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 6.61 (1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.02 (1H,  
t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.52 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.84 (2H,  
d,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

FAB-Mass; 332 (MH $^{+}$ ).

実施例22 1-[1-(3-ヒドロキシメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



臭化3-(1-ブチル)ジメチルシリルオキシメチルフェネチル (0.22g) を用い、実施例2に従って、淡黄色油状の標題化合物 (0.116g) を得

た。(収率 ; 31.9%)

Free

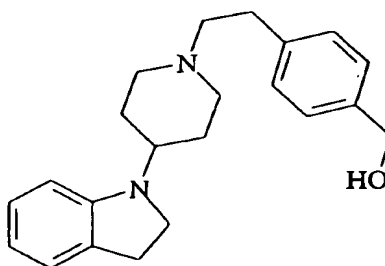
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.75-1.84 (4H, m), 2.15 (2H, m), 2.63 (2H, m), 2.84 (2H, m), 2.95 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.14 (2H, br-t), 3.37 (1H, m), 3.39 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 4.68 (2H, s), 6.39 (1H, d), 6.60 (1H, t), 7.03 (2H, m), 7.12-7.35 (4H, m).

これに塩酸 (0.372g) を加えて塩とし、エタノール/アセトン混合溶媒から再結晶して、塩酸塩を得た。

融点 : 218℃

実施例23 1-[1-(4-ヒドロキシメチルフェニル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



4-(2-ブロモエチル)ベンジルアルコール (0.2g) を用い、実施例2に従って、淡黄色油状の標題化合物 (0.177g) を得た。(収率 ; 53.7%)

Free

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

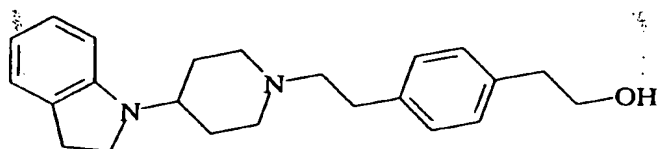
1.79 (4H, m), 2.12 (2H, dt,  $J=2.8, 11.6\text{Hz}$ ), 2.59 (2H, m), 2.81 (2H, m), 2.94 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.12 (2H, br-d), 3.38 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.40

(1H, m), 4.65 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=8.0Hz), 6.61 (1H, t, J=8.0Hz),  
7.03 (1H, t, J=8.0Hz), 7.05 (1H, d, J=8.0Hz), 7.21 (2H, d, J=8.0Hz),  
7.49 (2H, d, J=8.0Hz), 8.11 (1H, s).

これに塩酸を加えて塩とし、標題化合物の塩酸塩を得た。

FAB-Mass; 337 (MH<sup>+</sup>).

実施例24 1-[1-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェネチル]ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



臭化 4-[2-(1-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]フェネチル (0.2g) を用い、実施例2に従って、淡黄色油状物 (0.113g) を得た。これをテトラヒドロフラン (1.0ml) に溶解し、2.0M-テトラブチルアンモニウムフルオリド/テトラヒドロフラン溶液 (0.49ml) を加えて室温で1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して、黄色油状の標題化合物 (0.086g) を得た。(収率; 定量的)

Free

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm)

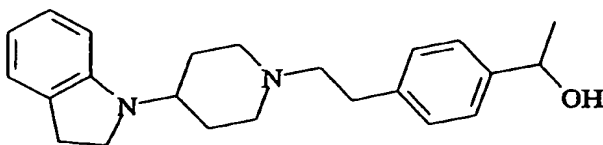
1.88 (4H, m), 2.31 (2H, m), 2.75 (2H, m), 2.85 (2H, t, J=6.4Hz), 2.95 (2H, t, J=8.4Hz), 3.21 (2H, m), 3.24 (2H, m), 3.40 (2H, t, J=8.4Hz), 3.85 (2H, t, J=6.4Hz), 6.41 (1H, d), 6.60 (1H, t), 7.03 (2H, m), 7.18 (4H, s).

これにシュウ酸 (0.372g) を加えて塩とし、褐色油状のシュウ酸塩

を得た。

FAB-Mass; 351 (MH<sup>+</sup>).

実施例25 1-[4-[(1-ヒドロキシエチル)フェネチル]ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



臭化4-(1-ヒドロキシエチル)フェネチル (0.2g) を用い、実施例2に従って、黄色油状の標題化合物 (0.044g) を得た。(収率; 12.6%)

これにシュウ酸 (11mg) を加えて塩とし、エタノールから再結晶して、シュウ酸塩を得た。

融点 (シュウ酸塩); 132℃

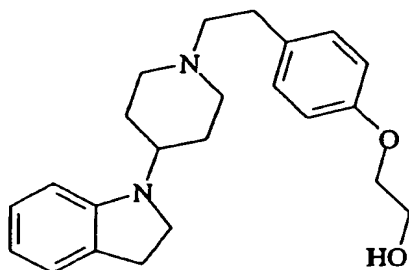
Oxalate

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.30 (3H, d, J=6.4Hz), 1.86 (4H, m), 2.88 (2H, t, J=8.0Hz), 2.92 (4H, m), 3.15 (2H, m), 3.32 (2H, t, J=8.4Hz), 3.54 (2H, m), 3.67 (1H, m), 4.69 (1H, q, J=6.7Hz), 6.51 (1H, d, J=8.0Hz), 6.55 (1H, t, J=8.0Hz), 6.99 (1H, t, J=8.0Hz), 7.02 (1H, d, J=8.0Hz), 7.22 (2H, d, J=8.0Hz), 7.30 (1H, d, J=8.0Hz).

FAB-Mass; 351 (MH<sup>+</sup>).

実施例26 1-[1-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェネチル]ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



1-[1-(4-ヒドロキシフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン (0.1g)、炭酸カリウム (0.081g)、1-ブromo-2-ジ(1-ブチル)ジメチルシリルオキシエタン (0.20g) に N, N-ジメチルホルムアミド (2.5ml) を加え、80℃で28時間加熱攪拌した。放冷後、酢酸エチル (200ml) を加えて抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン、酢酸エチル系) で精製して、無色油状物を得た。これをテトラヒドロフラン (1.3ml) に溶解し、2.0M-テトラブチルアンモニウムフルオリド/テトラヒドロフラン溶液 (0.88ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。酢酸エチル (200ml) を加えて抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン、酢酸エチル系) で精製して、無色油状の標題化合物 (0.124g) を得た。(収率 ; 69.0%)

Free

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.80 (4H, m), 2.11 (2H, dt,  $J=3.2, 11.6\text{Hz}$ ), 2.58 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.94 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.12 (2H, br-d), 3.39 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.40 (1H, m), 3.94 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 4.06 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.40 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.60 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.85 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.04 (2H, m),

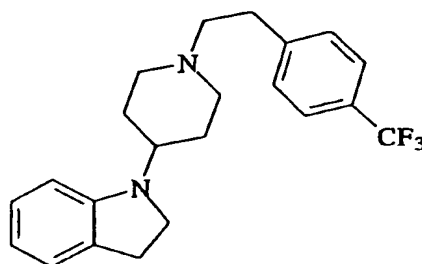
7.13 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

ESI-Mass; 367.2 (MH<sup>+</sup>).

これに塩酸を加えて塩とし、標題化合物の塩酸塩の無色結晶を得た。

融点(塩酸塩); 229℃

実施例27 1-[1-(4-トリフルオロメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



実施例8と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)インドリン(1.0g)および4-トリフルオロメチルフェニル酢酸(1.0g)から、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩(0.98g)を得た。(収率; 48%)

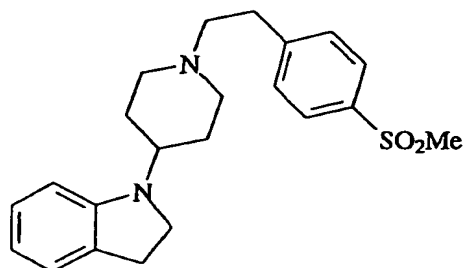
融点(塩酸塩); 212℃(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>);  $\delta$  (ppm)

1.81-1.89 (2H, m), 1.94-2.09 (2H, m), 2.88 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.02-3.20 (4H, m), 3.28-3.36 (4H, m), 3.60-3.79 (3H, m), 6.52-6.58 (2H, m), 6.96-7.04 (2H, m), 7.53 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.72 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

FAB-Mass; 375 (MH<sup>+</sup>).

実施例28 1-[1-(4-メタンスルホニルフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



実施例2と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)インドリン (200mg) および臭化4-メタンサルホニルフェネチル (290mg) から、白色粉末結晶の標題化合物 (180mg) を得た。(収率; 43%)

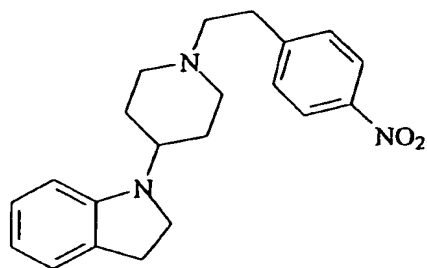
融点 (塩酸塩): 208-210℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm)

1. 69-1. 86 (4H, m), 2. 10-2. 18 (2H, m), 2. 61-2. 67 (2H, m), 2. 87-2. 98 (4H, m), 3. 04 (3H, s), 3. 06-3. 14 (2H, m), 3. 35-3. 44 (3H, m), 6. 41 (1H, d, J=8Hz), 6. 60 (1H, t, J=8Hz), 7. 01-7. 06 (2H, m), 7. 41 (2H, d, J=8Hz), 7. 85 (2H, d, J=8Hz).

FAB-Mass: 385 (MH<sup>+</sup>).

実施例29 1-[1-(4-ニトロフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成





1-(ピペラジン-4-イル)インドリン (2.00g) をジメチルホルムアミド (20ml) に溶解し、4-(2-ブロモエチル)ニトロベンゼン (10.0g) ならびにトリエチルアミン (2.9ml) を加え100℃で一夜攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄の後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製し、微黄色固体の標題化合物 (1.05g) を得た。

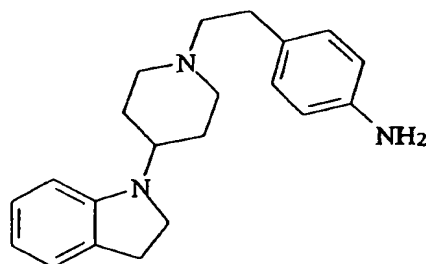
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

1.70-1.90 (4H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 2.64-2.72 (4H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.08-3.16 (2H, m), 3.36-3.46 (3H, m), 6.41 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.61 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.02-7.08 (2H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 8.13-8.18 (2H, m).

FAB-Mass; 352 (MH $^+$ ).

融点; 95-97℃

実施例30 1-[1-(4-アミノフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



1-[1-(4-ニトロフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン (780g) をメタノール (7ml) に溶解し、濃塩酸 (0.5ml) を滴下後、パラジウム

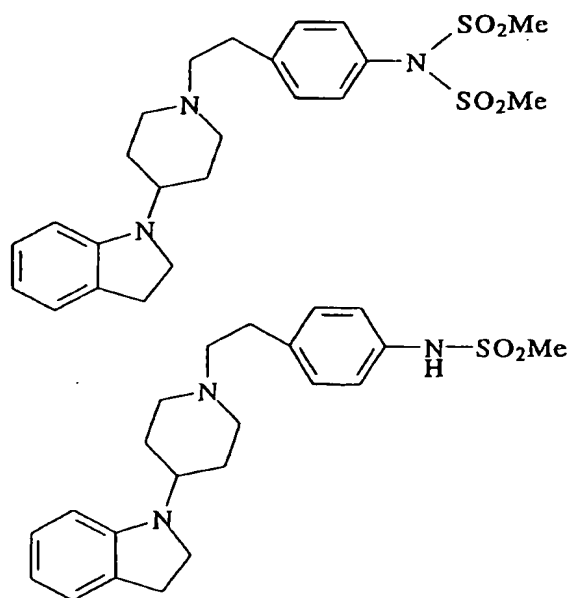
触媒存在下、常圧にて接触還元した。触媒を濾去後、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄の後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、油状の標題化合物 (620mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 70-1. 85 (4H, m) , 2. 06-2. 15 (2H, m) , 2. 52-2. 60 (2H, m) , 2. 67-2. 75 (2H, m) , 2. 94 (2H, t,  $J=8. 2\text{Hz}$ ) , 3. 08-3. 16 (2H, m) , 3. 35-3. 45 (3H, m) , 3. 57 (2H, br-s) , 6. 41 (1H, d,  $J=8. 0\text{Hz}$ ) , 6. 57-6. 67 (3H, m) , 6. 97-7. 02 (2H, m) , 7. 05 (1H, d,  $J=8. 0\text{Hz}$ ) .

FAB-Mass; 322 (MH $^+$ ) .

実施例31 1-[1-(4-メチルスルホニルアミノフェニル)ピペリジン-4-イル]インドリンおよび、1-[1-[4-ビス(メチルスルホニル)アミノフェニル]ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



1-[1-(4-アミノフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン (140 mg) を塩化メチレン (2ml) に溶解し、氷冷下、塩化メタンスルホニル (0.12ml) およびトリエチルアミン (0.1ml) を加え45分間攪拌した。反応液に10%-炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄の後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣 (150mg) をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製し、油状の1-[1-[4-ビス(メチルスルホニル)アミノフェネチル]ピペリジン-4-イル]インドリン (50mg)、続いて1-[1-(4-メチルスルホニルアミノフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン (35mg) を得た。

(1) 1-[1-[4-ビス(メチルスルホニル)アミノフェネチル]ピペリジン-4-イル]インドリン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1. 71-1. 87 (4H, m), 2. 09-2. 18 (2H, m), 2. 60-2. 66 (2H, m), 2. 83-2. 89 (2H, m), 2. 95 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3. 08-3. 15 (2H, m), 3. 35-3. 45 (3H, m), 3. 39 (6H, s), 6. 41 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6. 60 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7. 01-7. 07 (2H, m), 7. 25-7. 33 (4H, m).

FAB-Mass; 478 (MH<sup>+</sup>).

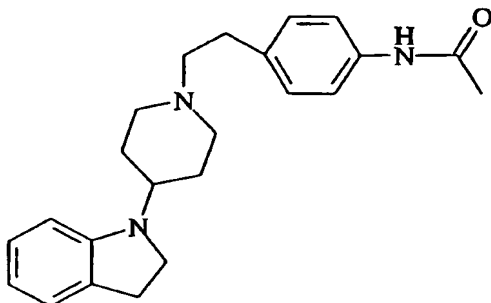
(2) 1-[1-(4-メチルスルホニルアミノフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ );  $\delta$  (ppm)

1. 52-1. 66 (4H, m), 2. 00-2. 08 (2H, m), 2. 64-2. 70 (2H, m), 2. 80-2. 86 (2H, m), 2. 96-3. 02 (2H, m), 3. 25-3. 40 (3H, m), 3. 32 (3H, s), 6. 41 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 6. 48 (1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 6. 91-6. 99 (2H, m), 7. 07-7. 19 (4H, m).

FAB-Mass; 400 (MH<sup>+</sup>).

実施例32 1-[1-(4-アセトアミドフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



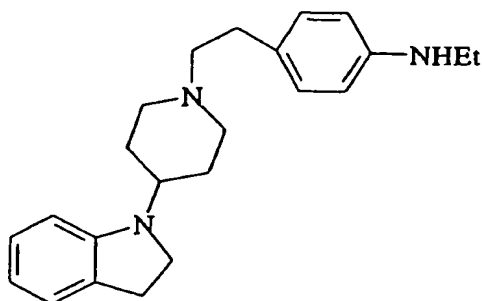
1-[1-(4-アミノフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン (310 mg) を塩化メチレン (3ml) に溶解し、氷冷下、塩化アセチル (0.103ml) を加え45分間攪拌した。反応液に10%-炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル系）で精製して、油状の標題化合物 (200mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm)

1.70-1.86 (4H, m)、2.08-2.16 (2H, m)、2.17 (3H, s)、2.56-2.62 (2H, m)、2.76-2.82 (2H, m)、2.95 (2H, t, J=8.4Hz)、3.08-3.14 (2H, m)、3.35-3.44 (3H, m)、6.41 (1H, d, J=7.5Hz)、6.60 (1H, t, J=7.5Hz)、7.04 (1H, t, J=7.5Hz)、7.10 (1H, br-s)、7.16 (2H, d, J=8.4Hz)、7.40 (2H, d, J=8.4Hz)。

FAB-Mass; 364 (MH<sup>+</sup>).

実施例33 1-[1-(4-エチルアミノフェニル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成

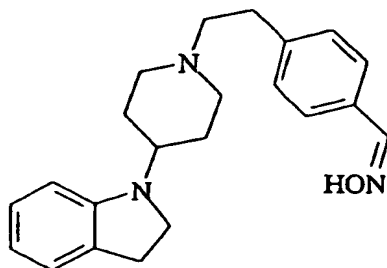


1-[1-(4-アセトアミノフェニル)ピペリジン-4-イル]インドリン (135mg) をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解し、室温にて水素化リチウムアルミニウム (28mg) を加え、2時間加熱還流した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄の後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製し、油状の標題化合物 (40mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

1. 25 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1. 72-1. 86 (4H, m), 2. 06-2. 14 (2H, m), 2. 54-2. 60 (2H, m), 2. 68-2. 76 (2H, m), 2. 91-2. 98 (2H, m), 3. 09-3. 16 (3H, m), 3. 35-3. 44 (4H, m), 6. 41 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6. 54-6. 70 (3H, m), 7. 00-7. 07 (4H, m).

実施例34 1-[1-(4-ヒドロキシイミノメチルフェニル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



4-(2-プロモエチル)ベンズアルドキシム (0.49 g) を用い、実施例 2 に従って、淡黄色結晶の標題化合物 (0.480 g) を得た。(収率 ; 70.1%)

Free

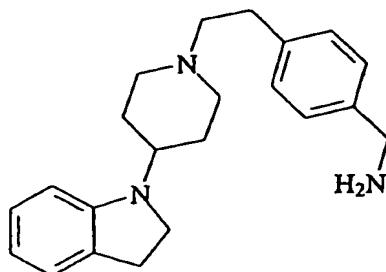
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

1.87 (4H, m), 2.19 (2H, dt,  $J=3.0, 11.2\text{Hz}$ ), 2.68 (2H, m), 2.89 (2H, m), 2.93 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.20 (2H, br-d), 3.40 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.43 (1H, m), 6.42 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.61 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.21 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.49 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, s).

これに塩酸を加えて塩とし、吸湿性アモルファス状の標題化合物の塩酸塩を得た。

FAB-Mass: 350 (MH $^+$ ).

実施例35 1-[1-(4-アミノメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



1-[1-(4-ヒドロキシイミノメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン (2.71g) をテトラヒドロフラン (40ml) に溶解し、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム (0.59g) を加え、2時間加熱還流した。再び氷冷し、水 (0.6ml)、5N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.6ml)、水 (1.8ml) を加えて、生成した沈殿を濾去、酢酸エチルで洗浄後、減圧濃縮し、淡黄色油状の標題化合物 (1.462g) を得た。(収率 ; 56.2%)

Free

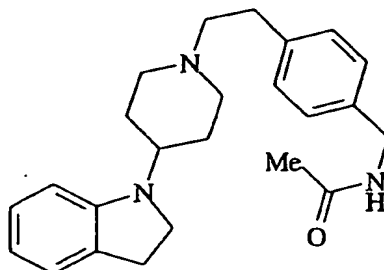
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.58 (2H, m), 1.79 (4H, m), 2.12 (2H, dt,  $J=3.0, 11.6\text{Hz}$ ), 2.61 (2H, m), 2.81 (2H, m), 2.95 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.13 (2H, br-d), 3.39 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.40 (1H, m), 3.84 (2H, s), 6.42 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.60 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.18 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.24 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

これに塩酸を加えて塩とし、吸湿性アモルファス状の標題化合物の塩酸塩を得た。

FAB-Mass; 336 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例36 1-[1-(4-アセトアミドメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



1-[1-(4-アミノメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン (0.6g) をテトラヒドロフラン (9.0ml) に溶解し、氷冷下、塩化アセチル (0.14ml) を滴下し、2時間攪拌した。飽和重曹水を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をCromatorexNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン、酢酸エチル系）で精製して、淡黄色油状の標題化合物 (0.518g) を得た。（収率； 79.2%）

これに塩酸を加えて塩とし、吸湿性淡黄色アモルファス状の標題化合物の塩酸塩を得た。

#### Hydrochloride

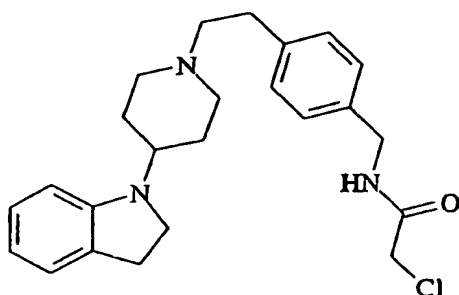
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.86 (3H, s), 1.90 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.90 (2H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 3.08 (4H, m), 3.23 (2H, m), 3.33 (2H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 3.63 (2H, br-d), 3.74 (1H, m), 4.22 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.58 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.59 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.23 (4H, s), 8.36 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

FAB-Mass; 378 (MH $^+$ ).

実施例37 1-[1-(4-クロロアセトアミドメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成





1-[1-(4-アミノメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン  
(0.1g)と塩化クロロアセチル(0.026ml)を用い、実施例36に従って、  
淡黄色油状の標題化合物(0.074g)を得た。(収率； 62.1%)

Free

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

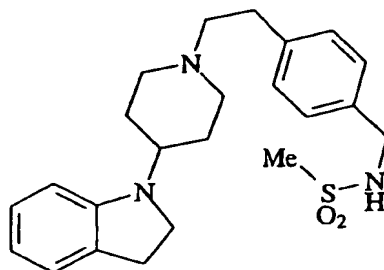
1. 79 (4H, m), 2. 12 (2H, m), 2. 61 (2H, m), 2. 82 (2H, m), 2. 94 (2H, t,  $J=$   
8. 4Hz), 3. 12 (2H, br-d), 3. 39 (2H, t,  $J=8. 4\text{Hz}$ ), 3. 40 (1H, m), 4. 1  
3 (2H, s), 4. 46 (2H, d,  $J=5. 6\text{Hz}$ ), 6. 41 (1H, d,  $J=7. 6\text{Hz}$ ), 6. 60 (1H, t,  
 $J=7. 6\text{Hz}$ ), 6. 83 (1H, br-s), 7. 04 (2H, t,  $J=8. 0\text{Hz}$ ), 7. 20 (4H, m).

上記遊離体にシュウ酸(8mg)を加えて塩とし、エタノール/イソプ  
ロピルエーテル混合溶媒から再結晶して、無色結晶の標題化合物の  
シュウ酸塩(0.054g)を得た。

融点(シュウ酸塩) ; 138℃

FAB-Mass: 412 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例38 1-[1-(4-メタンスルホニルアミノメチルフェネチル)ピペ  
リジン-4-イル]インドリンの合成



1-[1-(4-アミノメチルフエネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン  
(0.120g)、塩化メタンスルホニル(0.030ml)を用い、実施例36に従っ  
て、淡黄色油状の標題化合物(0.078g)を得た。(収率；54.5%)

Frec

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm)

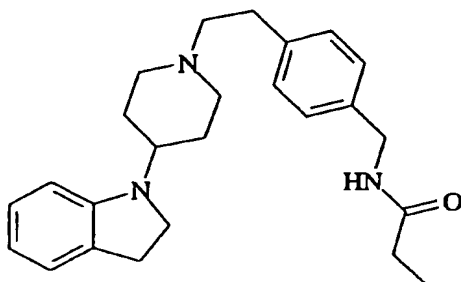
1.85 (4H, m), 2.20 (2H, m), 2.66 (2H, m), 2.86 (2H, m), 2.89 (3H, s),  
2.95 (2H, t, J=8.7Hz), 3.28 (2H, m), 3.39 (2H, t, J=8.7Hz), 3.42 (1H,  
m), 4.30 (2H, d, J=5.8Hz), 4.63 (1H, m), 6.41 (1H, d, J=8Hz), 6.61  
(1H, t, J=8Hz), 7.03 (1H, t, J=8Hz), 7.05 (1H, d, J=8Hz), 7.21 (2H, d,  
J=8Hz), 7.28 (2H, d, J=8Hz).

上記遊離体にシュウ酸(18mg)を加え、アセトン／水混合溶媒から  
再結晶して標題化合物のシュウ塩を得た。

融点(シュウ酸塩) ; 199℃

FAB-Mass; 414 (MH<sup>+</sup>).

実施例39 1-[1-(4-プロピオニルアミノメチルフエネチル)ピペリジ  
ン-4-イル]-3-メチルインドリンの合成



1-[1-(4-アミノメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]-3-メチル  
インドリン (0.1g) と塩化プロピオニル (0.028ml) を用い、実施例36に  
従って、淡黄色油状の標題化合物 (0.122g) を得た。(収率; 定量的)

これにシュウ酸 (13mg) を加えて塩とし、酢酸エチルから再結晶し、  
無色結晶の標題化合物のシュウ酸塩 (0.064g) を得た。

融点 (シュウ酸塩) : 96-105℃

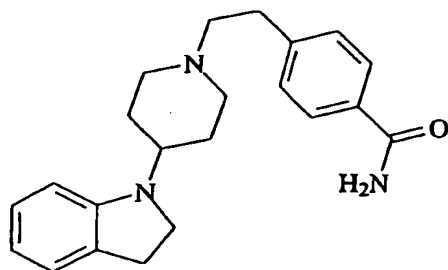
Oxalate

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.02 (3H, t, J=8.4Hz) , 1.86 (2H, m) , 2.10 (2H, m) , 2.13 (2H, q, J=8.4  
Hz) , 2.81 (2H, m) , 2.88 (2H, t, J=8.4Hz) , 2.91 (2H, m) , 3.07 (2H, m) ,  
3.10 (2H, t, J=8.4Hz) , 3.49 (2H, br-d) , 3.64 (1H, m) , 4.22 (2H, s) ,  
6.52 (2H, m) , 7.01 (2H, m) , 7.20 (4H, m) .

FAB-Mass; 392 (MH<sup>+</sup>) .

実施例40 1-[1-(4-カルバモイルフェネチル)ピペリジン-4-イル]イ  
ンドリンの合成



臭化4-カルバモイルフェネチル (0.135g) を用い、実施例2に従って、  
 標題化合物の淡黄色結晶 (0.097g) を得た。(収率; 56.6%)

これにシュウ酸 (13mg) を加えて塩とし、アモルファス状の標題化  
 合物のシュウ酸塩を得た。

融点 (シュウ酸塩); 178-193℃

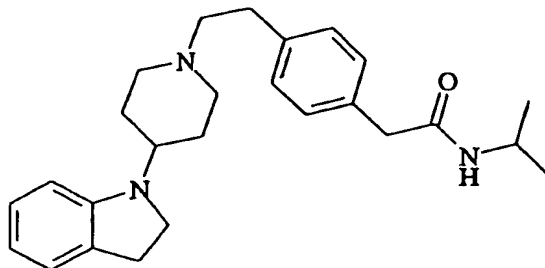
Oxalate

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm)

1.78 (4H, m), 2.61 (2H, m), 2.87 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 2.94 (4H, m), 3.31  
 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.34 (2H, m), 3.55 (1H, m), 6.48 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ),  
 6.53 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ),  
 7.31 (1H, m), 7.34 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.82 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.93 (1H,  
 m).

ESI-Mass: 350.1 (MH $^+$ ).

実施例41 1-[1-(4-N-イソプロピルカルバモイルメチルフェネチル)  
 ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



N-イソプロピル-4-(2-ブromoエチル)フェニル酢酸アミド (0.029g) を用い、実施例2に従って、標題化合物の無色結晶 (0.040g) を得た。

(収率; 92.1%)

これにシュウ酸 (5mg) を加えて塩とし、アモルファス状の標題化合物のシュウ酸塩を得た。

融点 (シュウ酸塩); 88-96℃

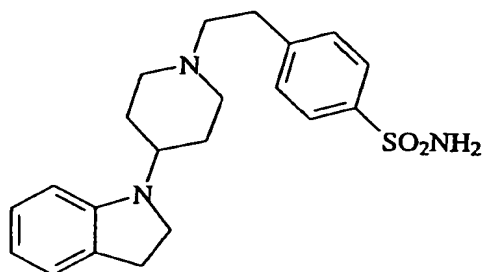
Oxalate

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm)

1.64 (6H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.82 (4H, m), 2.82-2.92 (6H, m), 3.06 (2H, m),  
3.31 (2H, m), 3.33 (2H, s), 3.46 (2H, m), 3.63 (1H, m), 9.79 (1H, q,  $J=$   
6.8Hz), 6.50 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.54 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ),  
7.01 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.19 (4H, s), 7.93 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

ESI-Mass; 406.25 (MH $^+$ ).

実施例42 1-[1-(4-スルファモイルフェネチル)ピペリジン-4-イル]  
インドリンの合成



実施例2と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)インドリン (300mg) および臭化4-スルファモイルフェネチル (400mg) から、淡黄色粉末結晶の標題化合物 (60mg) を得た。(収率; 10%)

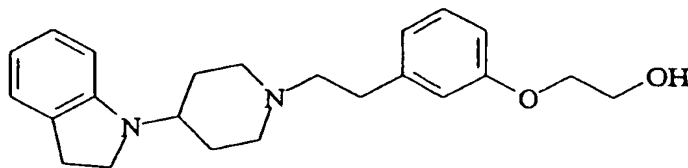
融点: 207-210℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

1. 70-1. 87 (4H, m), 2. 11-2. 20 (2H, m), 2. 60-2. 66 (2H, m), 2. 86-2. 98 (4H, m), 3. 08-3. 15 (2H, m), 3. 34-3. 45 (3H, m), 6. 41 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6. 61 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7. 01-7. 08 (2H, m), 7. 36 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7. 85 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

FAB-Mass; 386 (MH $^+$ ).

実施例43 1-[3-[(2-ヒドロキシエトキシ)フェネチル]ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



臭化3-[2-(1-ブチルジメチルシリルオキシ)エトキシ]フェネチル (0. 33g) を用い、実施例24に従って、黄色油状の標題化合物 (0. 197g)

を得た。(収率 ; 53.8%)

これにシュウ酸 (48mg) を加えて塩とし、標題化合物のシュウ酸塩を得た。

融点 (シュウ酸塩) ; 118℃

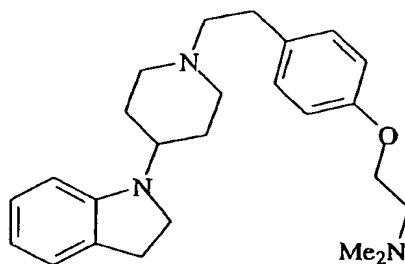
Oxalate

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.86 (4H, m), 2.88 (2H, t, J=8.2Hz), 2.92 (4H, m), 3.17 (2H, m), 3.31 (2H, t, J=8.2Hz), 3.53 (2H, br-d), 3.67 (1H, m), 3.71 (2H, t, J=9.0Hz), 3.08 (2H, t, J=9.0Hz), 6.52 (1H, d, J=7.6Hz), 6.55 (1H, t, J=7.6Hz), 6.83 (2H, m), 6.87 (1H, br-s), 6.99 (1H, t, J=7.6Hz), 7.02 (1H, d, J=7.6Hz), 7.24 (1H, t, J=8.4Hz).

FAB-Mass; 367 (MH<sup>+</sup>).

実施例44 1-[1-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェネチル]ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



1-[1-(4-ヒドロキシフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン (0.1g)、炭酸カリウム (0.081g)、塩化2-ジメチルアミノエチル塩酸塩 (0.078g) に N,N-ジメチルホルムアミド (2.5ml) を加え、80℃ で終夜攪拌 (12時間) した。放冷後、酢酸エチル (200ml) を加えて有機層を

分配し、これを飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製して、茶色油状の標題化合物 (0.052g) を得た。（収率； 27.0%）

これに塩酸を加えて塩とし、標題化合物の塩酸塩を得た。

融点（塩酸塩）； 258-259℃

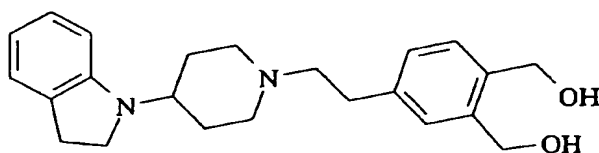
Hydrochloride

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.87 (2H, m), 2.12 (2H, m), 2.82 (6H, m), 2.91 (2H, t, J=8.4Hz), 3.06 (4H, m), 3.21 (2H, m), 3.34 (2H, t, J=8.4Hz), 3.48 (2H, m), 3.63 (2H, br-d), 3.75 (1H, m), 4.37 (2H, t, J=4.8Hz), 6.59 (1H, d, J=8.0Hz), 6.60 (1H, t, J=8.0Hz), 6.98 (2H, d, J=8.6Hz), 7.01 (1H, t, J=8.0Hz), 7.05 (1H, d, J=8.0Hz), 7.24 (2H, d, J=8.6Hz).

ESI-Mass: 394.2 (MH<sup>+</sup>).

実施例45 1-[1-[3,4-ジ(ヒドロキシメチル)フェネチル]ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



臭化3,4-ジ[(*t*-ブチル)ジメチルシリルオキシメチル]フェネチル (0.421g) を用い、実施例24に従って、淡黄色油状の標題化合物 (0.318g) を得た。（収率； 98.6%）

これに塩酸を加えて塩とし、エタノールから再結晶して無色結晶



として標題化合物の塩酸塩 (0.617g) を得た。 (収率 ; 47.1%)

融点 (塩酸塩) ; 178℃

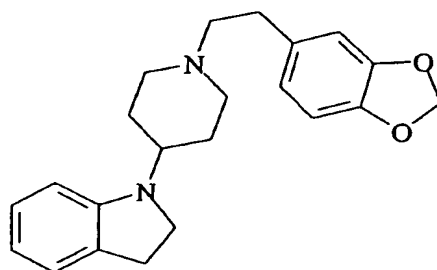
Hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.89 (2H, m), 1.04 (2H, m), 2.90 (2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 3.08 (4H, m), 3.25 (2H, m), 3.33 (2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 3.66 (2H, br-d), 3.73 (1H, m), 4.50 (2H, s), 4.53 (2H, s), 6.55 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.58 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, dd,  $J=1.6, 8.0\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

FAB-Mass ; 367 (MH $^+$ ).

実施例46 1-[1-[3,4-(メチレンジオキシ)フェネチル]ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



3,4-(メチレンジオキシ)フェニル酢酸 (0.198g) を用い、実施例11に従って、無色油状の標題化合物 (0.304g) を得た。 (収率 ; 89.8%)

これに塩酸を加えて塩とし、エタノールから再結晶して、無色結晶の標題化合物の塩酸塩を得た。

融点 (塩酸塩) ; 236℃

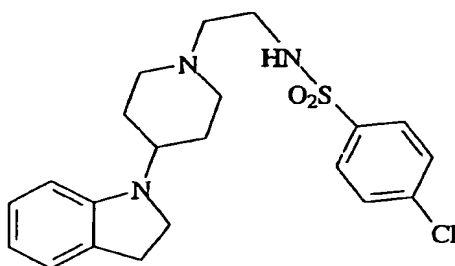
Hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 88 (2H, br-d) , 2. 12 (2H, m) , 2. 93 (2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ) , 3. 03 (4H, m) ,  
3. 20 (2H, m) , 3. 37 (2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ) , 3. 61 (2H, br-d) , 3. 78 (1H, m) ,  
5. 99 (2H, s) , 6. 74 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ) , 6. 88 (2H, m) , 7. 06 (2H, m) .

FAB-Mass; 361 (MH $^+$ ) .

実施例47 1-[1-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



1-[1-(2-アミノエチル)ピペラジン-4-イル]インドリン (113mg) をクロロホルム (3ml) に溶解し、氷冷下、塩化4-クロロベンゼンスルホニル (97mg) を加え、6時間攪拌した。反応液に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣 (205mg) をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/塩化メチレン系) で精製し、油状の標題化合物 (134mg) を得た。

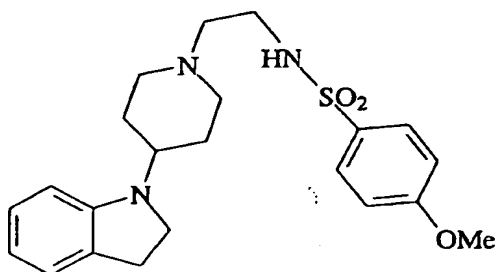
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 54-1. 66 (2H, m) , 1. 71-1. 78 (2H, m) , 1. 99-2. 07 (2H, m) , 2. 42 (2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ) , 2. 70-2. 76 (2H, m) , 2. 94-3. 02 (4H, m) , 3. 28-3. 40 (3H, m) , 5. 30 (1H, br-s) , 6. 36 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ) , 6. 59-6. 63 (1H, m) , 7. 00

-7.08 (2H, m), 7.47-7.52 (2H, m), 7.80-7.84 (2H, m).

FAB-Mass; 420 (MH<sup>+</sup>).

**実施例48** 1-[1-[2-(4-メトキシフェニルスルホニルアミノ)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



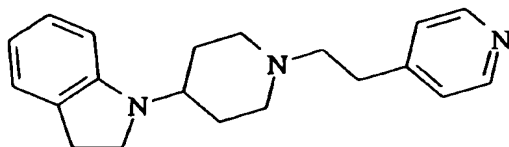
1-[1-(2-アミノエチル)ピペラジン-4-イル]インドリン (113mg) をクロロホルム (3ml) に溶解し、氷冷下、塩化4-メトキシベンゼンスルホニル (95mg) を加え、室温にて一週間攪拌した。反応液に水を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣 (80mg) をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/塩化メチレン系) で精製し、油状の標題化合物 (45mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm)

1.54-1.76 (4H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 2.40 (2H, t, J=5.8Hz), 2.67-2.74 (2H, m), 2.93-3.00 (4H, m), 3.27-3.36 (1H, m), 3.37 (2H, t, J=8.4Hz), 3.86 (3H, s), 5.19 (1H, br-s), 6.36 (1H, d, J=8.0Hz), 6.58-6.62 (1H, m), 6.95-7.08 (4H, m), 7.78-7.83 (2H, m).

FAB-Mass; 416 (MH<sup>+</sup>).

**実施例49** 1-[1-[2-(4-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イル]インド

リンの合成

1-(4-ピペリジル)インドリン (0.1g) をエタノール (5ml) に溶解し、4-ビニルピリジン (0.16ml) を加え、窒素雰囲気下12時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/アセトン系) で精製して、無色油状の標題化合物 (0.064g) を得た。 (収率 ; 42.5%)

Free

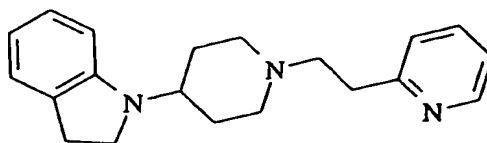
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm)

1.74-1.85 (4H, m), 2.15 (2H, dt, J=2.8, 12.0Hz), 2.64 (2H, m), 2.82 (2H, m), 2.95 (2H, t, J=8.4Hz), 3.10 (2H, br-d), 3.39 (2H, t, J=8.4Hz), 3.40 (1H, m), 6.41 (1H, d, J=8.0Hz), 6.61 (1H, t, J=8.0Hz), 7.04 (1H, t, J=8.0Hz), 7.05 (1H, d, J=8.0Hz), 7.14 (2H, dd, J=2.0, 4.8Hz), 8.50 (2H, dd, J=2.0, 4.8Hz).

これに塩酸を加えて塩とし、吸湿性の淡黄色アモルファス状の標題化合物の塩酸塩を得た。

FAB-Mass; 308 (MH<sup>+</sup>).

実施例50 1-[1-[2-(2-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



2-ビニルピリジン (0.16ml) を用い、実施例49に従って、無色油状の標題化合物 (0.041g) を得た。(収率: 27.2%)

これに塩酸を加えて塩とし、エタノール/イソプロピルエーテル混合溶媒から再結晶して、標題化合物の塩酸塩 (0.036g) を得た。

融点(塩酸塩); 258-260℃

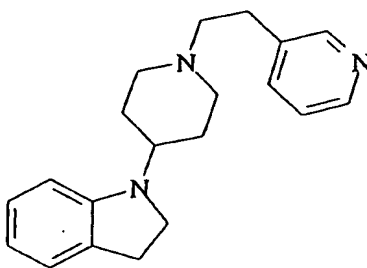
Hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  (ppm)

1.89 (2H, br-d), 2.16 (2H, m), 2.93 (2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 3.20 (2H, m),  
3.38 (2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 3.61 (6H, m), 3.83 (1H, br-t), 6.66 (2H, m),  
7.05 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, m), 8.00 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.47 (1H, m), 8.82 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

FAB-Mass: 308 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例51 1-[1-[2-(3-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



3-(2-ブロモエチル)ピリジン (0.481g) を用い、実施例2に従って、淡黄色油状の標題化合物 (0.601g) を得た。(収率 ; 75.5%)

これにシュウ酸を加えて塩とし、エタノールから再結晶して、標題化合物のシュウ酸塩を得た。

融点 (シュウ酸塩) ; 174℃

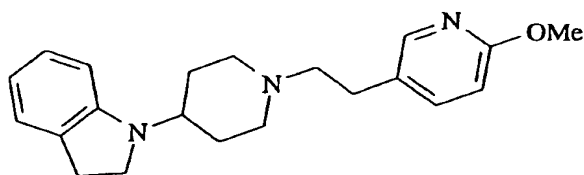
Oxalate

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.92 (4H, m), 2.87 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.04 (4H, m), 3.10 (2H, m), 3.31 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.61 (2H, br-d), 3.72 (1H, m), 6.53 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.56 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.39 (1H, dd,  $J=4.8, 7.6\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, ddd,  $J=1.6, 1.6, 7.6\text{Hz}$ ), 8.48 (1H, dd,  $J=1.6, 4.8\text{Hz}$ ), 8.53 (1H,  $J=1.6\text{Hz}$ ).

ESI-Mass ; 308 (MH $^+$ ).

実施例52 1-[1-[2-(2-メトキシ-5-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



1-ブロモ-2-(2-メトキシピリジン-5-イル)エタン (1.221g) を用い、実施例2に従って、淡黄色油状の標題化合物 (1.394g) を得た。(収率 ; 82.6%)

これにシュウ酸 (0.372g) を加えて塩とし、エタノールから再結晶

し、標題化合物のシュウ酸塩を得た。

融点(シュウ酸塩) ; 173℃

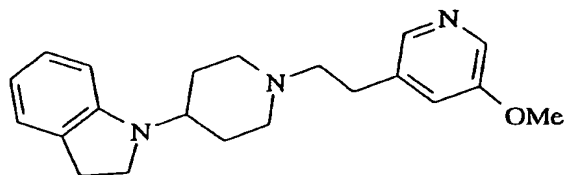
Oxalate

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1. 83-1. 95 (4H, br-d) , 2. 88 (2H, t, J=8. 4Hz) , 2. 94 (4H, m) , 3. 15 (2H, m) , 3. 31 (2H, t, J=8. 4Hz) , 3. 53 (2H, br-d) , 3. 68 (1H, m) , 3. 83 (3H, s) , 6. 52 (1H, d, J=8. 0Hz) , 6. 55 (1H, t, J=8. 0Hz) , 6. 81 (1H, d, J=8. 4Hz) , 6. 99 (1H, t, J=8. 0Hz) , 7. 02 (1H, d, J=8. 0Hz) , 7. 64 (1H, dd, J=2. 4, 8. 4Hz) , 8. 08 (1H, d, J=2. 4Hz) .

FAB-Mass ; 338 (MH<sup>+</sup>) .

実施例53 1-[1-[2-(3-メトキシピリジン-5-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



5-(2-ブロモエチル)-3-メトキシピリジン (0.181g) を用い、実施例2に従って、黄色油状の標題化合物 (0.104g) を得た。(収率 ; 37.1 %)

これにシュウ酸 (28mg) を加えて塩とし、エタノールから再結晶して、標題化合物のシュウ酸塩 (0.077g) を得た。

融点(シュウ酸塩) ; 220℃

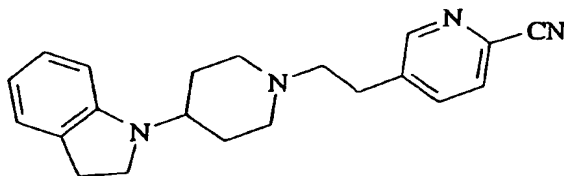
Oxalate

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 89 (4H, m), 2. 88 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3. 99 (2H, m), 3. 22 (2H, m), 3. 31 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3. 54 (2H, br-d), 3. 68 (1H, m), 3. 83 (3H, s), 6. 52 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6. 55 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6. 99 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7. 02 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7. 35 (1H, t,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8. 11 (1H, t,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8. 19 (1H, t,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

FAB-Mass; 338 (MH $^+$ ).

実施例54 1-[1-[2-(2-シアノピリジン-5-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



1-ブロモ-2-(2-シアノピリジン-5-イル)エタン (0.406g) を用い、実施例2に従って、淡黄色油状の標題化合物 (0.068g) を得た。(収率 ; 9.7%)

これにシュウ酸 (18mg) を加えて塩とし、エタノールから再結晶して、標題化合物のシュウ酸塩を得た。

融点 (シュウ酸塩) ; 136 $^{\circ}\text{C}$

Oxalate

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 82 (4H, m), 2. 81 (2H, m), 2. 87 (2H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 3. 07 (2H, m), 3. 14 (2H, m), 3. 31 (2H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 3. 44 (2H, br-d), 3. 63 (1H, m), 6. 51

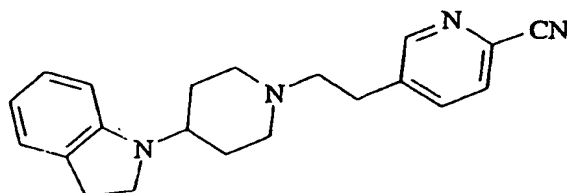


(1H, d, J=7.6Hz), 6.54 (1H, t, J=7.6Hz), 6.99 (1H, t, J=7.6Hz),

7.01 (1H, d, J=7.6Hz), 8.01 (2H, m), 8.71 (1H, d, J=1.6Hz).

FAB-Mass: 333 (MH<sup>+</sup>).

実施例55 1-[1-[2-(2-ヒドロキシメチルピリジン-5-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



1-[1-[2-(2-シアノピリジン-5-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン (0.103g) をトルエン (1.5ml) に溶解し、窒素雰囲気下 -78℃ で 1.5M-ジイソブチルアルミニウムハイドライド/トルエン溶液 (0.44ml) を加え、そのまま 1 時間攪拌した。反応液を 5%-硫酸水中にあげ、水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、ジエチルエーテルを加えて有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、黄色油状の標題化合物 (0.066g) を得た。(収率; 64.5%)

Free

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm)

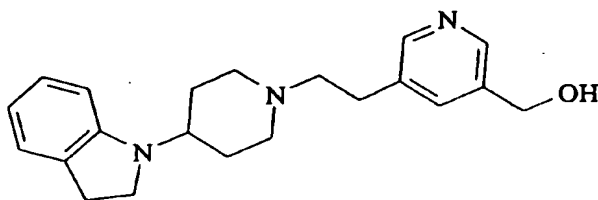
1.79 (4H, m), 2.13 (2H, dt, J=2.8, 8.0Hz), 2.60 (2H, m), 2.80 (2H, m),  
2.97 (2H, d, J=8.4Hz), 3.10 (2H, br-d), 3.39 (2H, t, J=8.4Hz), 3.40  
(1H, m), 3.95 (2H, s), 6.41 (1H, d, J=7.6Hz), 6.60 (1H, t, J=7.6Hz),  
7.04 (1H, t, J=7.6Hz), 7.05 (1H, d, J=7.6Hz), 7.21 (1H, d, J=8.0Hz),

7.50 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.42 (1H, d, J=2.0Hz).

ESI-Mass; 338.3 (MH<sup>+</sup>).

これにシュウ酸 (18mg) を加えて塩とし、吸湿性アモルファス状の標題化合物のシュウ酸塩を得た。

実施例 56 1-[1-[2-(3-ヒドロキシメチルピリジン-5-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



5-(2-ブロモエチル)-3-(1-ブチル)ジメチルシリルオキシメチルピリジン (0.248g) を用い、実施例 24 に従って、淡黄色油状の標題化合物 (0.150g) を得た。(収率; 61.4%)

これにシュウ酸 (40mg) を加えて塩とし、エタノールから再結晶して、標題化合物のシュウ酸塩 (0.143g) を得た。

融点 (シュウ酸塩); 177℃

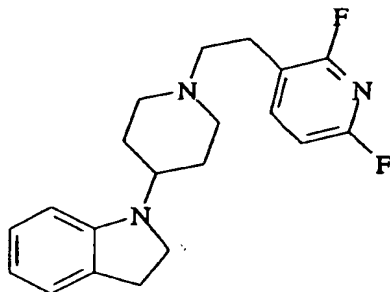
Oxalate

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.89 (4H, m), 2.88 (2H, t, J=8.4Hz), 3.01 (2H, m), 3.22 (2H, m), 3.32 (2H, t, J=8.4Hz), 3.57 (2H, br-d), 3.69 (1H, m), 4.53 (2H, s), 6.53 (1H, d, J=7.6Hz), 6.56 (1H, t, J=7.6Hz), 6.99 (1H, t, J=7.6Hz), 7.02 (1H, d, J=7.6Hz), 7.66 (1H, s), 8.39 (1H, d, J=1.8Hz), 8.41 (1H, d, J=1.8Hz).

FAB-Mass: 338 (MH<sup>+</sup>).

実施例57 1-[1-(2,6-ジフルオロ-3-ピリジルエチル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



実施例2と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)インドリン (300mg) および2,6-ジフルオロ-3-プロモエチルピリジン (330mg) から、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (270mg) を得た。(収率 ; 47%)

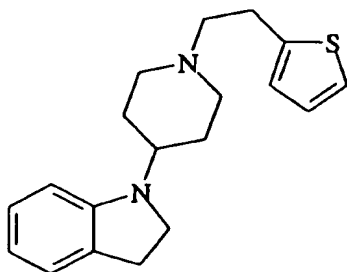
融点 (塩酸塩) ; 202-204℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.82-1.91 (2H, m), 2.00-2.13 (2H, m), 2.88 (2H, t, J=8Hz), 3.03-3.16 (4H, m), 3.24-3.34 (4H, m), 3.58-3.66 (2H, m), 3.68-3.78 (1H, m), 6.54-6.61 (2H, m), 6.96-7.05 (2H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 8.10-8.18 (1H, m).

FAB-Mass: 344 (MH<sup>+</sup>).

実施例58 1-[1-[2-(2-チエニル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



1-(4-ピペリジル)インドリン (0.1g) を用い、実施例2に従って、無色結晶の標題化合物 (0.057g) を得た。(収率; 37.2%)

これに塩酸を加えて塩とし、エタノール/イソプロピルエーテル混合溶媒から再結晶して、無色結晶の標題化合物の塩酸塩を得た。

融点(塩酸塩); 243℃

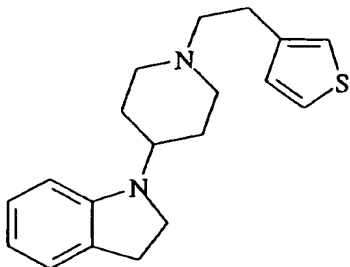
Hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm)

1.88 (2H, br-d), 2.15 (2H, m), 2.93 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.09 (2H, m),  
3.34 (6H, m), 3.64 (2H, br-d), 3.78 (1H, tt,  $J=3.6, 12\text{Hz}$ ), 6.66 (2H, m),  
7.00 (2H, m), 7.06 (2H, m), 7.42 (1H, dd,  $J=1.2, 4.8\text{Hz}$ ).

FAB-Mass; 313 (MH $^+$ ).

実施例59 1-[1-[2-(3-チエニル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



3-(2-ブロモエチル)チオフェン (0.19g) を用い、実施例2に従って、無色油状の標題化合物 (0.105g) を得た。(収率 ; 68.6%)

これに塩酸を加えて塩とし、エタノール/イソプロピルエーテル混合溶媒から再結晶して、無色結晶の標題化合物の塩酸塩を得た。

融点 (塩酸塩) ; 248℃

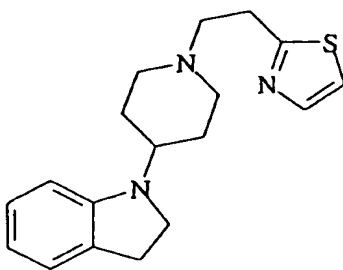
Hydrochloride

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.88 (2H, br-d) , 2.04 (2H, m) , 2.90 (2H, t, J=8.4Hz) , 3.08 (4H, m) ,  
3.30 (2H, m) , 3.32 (2H, t, J=8.4Hz) , 3.63 (2H, br-d) , 3.74 (1H, m) ,  
6.56 (1H, d, J=7.6Hz) , 6.58 (1H, t, J=7.6Hz) , 7.00 (1H, t, J=7.6Hz) ,  
7.04 (1H, d, J=7.6Hz) , 7.08 (1H, dd, J=1.2, 4.8Hz) , 7.34 (1H, m) ,  
7.55 (1H, dd, J=2.8, 4.8Hz) .

FAB-Mass ; 313 (MH<sup>+</sup>) .

実施例60 1-[1-(2-チアゾリルエチル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



2-(2-ブロモエチル)チアゾール (0.46g) を用い、実施例2に従って、無色結晶の標題化合物 (0.102g) を得た。(収率 ; 14.4%)

これにシュウ酸 (15mg) を加えて塩とし、エタノール/アセトン混

合溶媒から再結晶して、無色結晶の標題化合物のシュウ酸塩を得た。

融点(シュウ酸塩) : 149℃

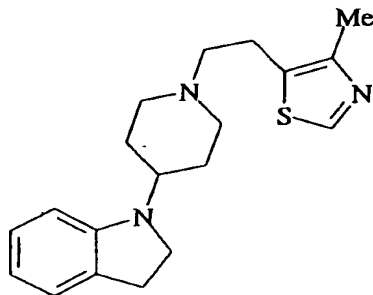
Oxalate

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1. 85 (2H, m), 2. 86 (2H, m), 2. 87 (2H, t, J=8. 4Hz), 3. 30 (2H, m), 3. 31 (2H, t, J=8. 4Hz), 3. 40 (4H, m), 3. 47 (2H, br-d), 3. 63 (1H, m), 6. 50 (1H, d, J=7. 6Hz), 6. 55 (1H, t, J=7. 6Hz), 6. 99 (1H, t, J=7. 6Hz), 7. 02 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 65 (1H, d, J=3. 6Hz), 7. 75 (1H, d, J=3. 6Hz).

FAB-Mass; 314 (MH<sup>+</sup>).

実施例61 1-[1-(4-メチル-5-チアゾールエチル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



実施例2と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)インドリン(300mg)および製造例1と同様にして得た臭化4-メチル-5-チアゾールエチル(310mg)から、灰色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩(140mg)を得た。  
(収率 ; 26%)

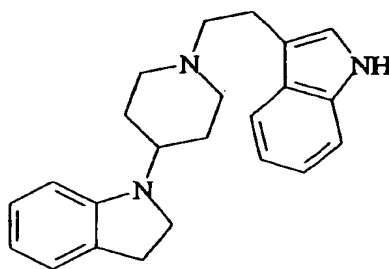
融点(塩酸塩) : 222-225℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.82-1.89 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.87 (2H, t, J=8 Hz), 3.01-3.12 (2H, m), 3.15-3.33 (6H, m), 3.60-3.76 (3H, m), 6.51-6.60 (2H, m), 6.95-7.03 (2H, m), 8.93 (1H, s).

FAB-Mass; 328 (MH<sup>+</sup>).

実施例62 1-[1-[(インドール-3-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



実施例2と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)インドリン(300mg)および製造例1と同様にして合成した3-(2-プロモエチル)インドール(340mg)から、かっ色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩(410mg)を得た。  
(収率 ; 72%)

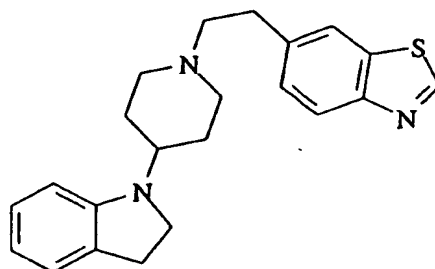
融点(塩酸塩); 240℃(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm)

1.82-1.91 (2H, m), 1.93-2.08 (2H, m), 2.89 (2H, t, J=8Hz), 3.07-3.20 (4H, m), 3.27-3.36 (4H, m), 3.65-3.76 (3H, m), 6.51-6.58 (2H, m), 6.96-7.04 (3H, m), 7.06-7.11 (1H, m), 7.24 (1H, s), 7.35 (1H, d, J=8Hz), 7.61 (1H, d, J=8Hz).

FAB-Mass; 346 (MH<sup>+</sup>).

実施例63 1-[1-[2-(6-ベンゾチアゾリル)エチル]ピペリジン-4-イ

ル]インドリンの合成

6-(2-ブロモエチル)ベンゾチアゾール (0.073g) を用い、実施例2に従って、淡黄色油状の標題化合物 (0.084g) を得た。(収率 ; 70.0%)

これにシュウ酸 (21mg) を加えて塩とし、エタノールから再結晶して、標題化合物のシュウ酸塩を得た。

融点 (シュウ酸塩) ; 197℃

Oxalate

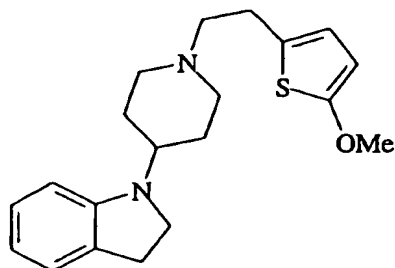
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.87 (4H, m), 2.88 (2H, t, J=8.4Hz), 2.95 (2H, m), 3.13 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.32 (2H, t, J=8.4Hz), 3.56 (2H, m), 3.68 (1H, m), 6.52 (1H, d, J=8.0Hz), 6.55 (1H, t, J=8.0Hz), 6.99 (1H, t, J=8.0Hz), 7.02 (1H, d, J=8.0Hz), 7.48 (1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 8.06 (1H, d, J=8.4Hz), 8.09 (1H, d, J=1.6Hz), 9.37 (1H, s).

FAB-Mass ; 364 (MH<sup>+</sup>).

実施例64 1-[1-(5-メトキシ-2-チエニル)エチルピペリジン-4-イル]  
インドリンの合成





実施例2と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)インドリン (300mg) および臭化 (5-メトキシ-2-チエニル) エチル (400mg) から、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (260mg) を得た。(収率 ; 46%)

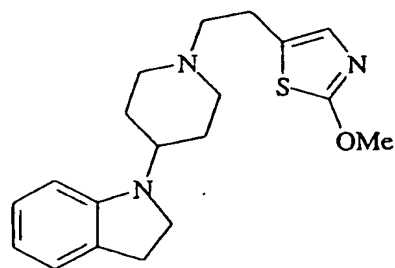
融点 (塩酸塩) ; 204℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1. 80-1. 89 (2H, m) , 2. 00-2. 11 (2H, m) , 2. 90 (2H, t, J=8Hz) , 3. 00-3. 28 (6H, m) , 3. 32 (2H, t, J=8Hz) , 3. 55-3. 62 (2H, m) , 3. 67-3. 78 (1H, m) , 3. 80 (3H, s) , 6. 13 (1H, d, J=4Hz) , 6. 56-6. 60 (3H, m) , 6. 97-7. 04 (2H, m) , 10. 79 (1H, br-s) .

FAB-Mass ; 343 (MH<sup>+</sup>) .

実施例65 1-[1-(2-メトキシ-5-チアゾイル) エチルピペリジン-4-イル]インドリンの合成



実施例2と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)インドリン (300mg) および臭化 (2-メトキシ-5-チアゾリル) エチル (380mg) から、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (340mg) を得た。(収率; 60%)

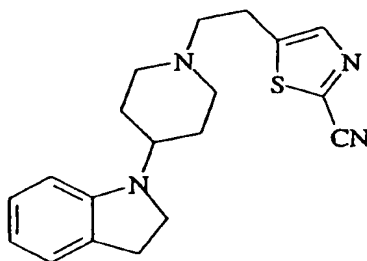
融点(塩酸塩); 207℃(分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.80-1.86 (2H, m), 1.92-2.03 (2H, m), 2.89 (2H, t, J=8Hz), 3.00-3.12 (2H, m), 3.15-3.32 (6H, m), 3.67-3.75 (3H, m), 3.95 (3H, s), 6.50-6.59 (2H, m), 6.94-7.07 (3H, m), 10.36 (1H, br-s).

FAB-Mass; 344 (MH<sup>+</sup>).

実施例66 1-[1-(2-シアノ-5-チアゾリル)エチルピペリジン-4-イル]インドリンの合成



実施例2と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)インドリン (190mg) および臭化 (2-シアノ-5-チアゾリル) エチル (200mg) から、灰色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (21mg) を得た。(収率; 6.1%)

融点(塩酸塩); 209-211℃

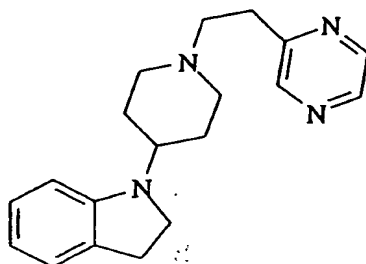
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.81-2.00 (4H, m), 2.89 (2H, t, J=8Hz), 3.01-3.15 (2H, m), 3.30 (2H, t, J=8Hz), 3.36-3.78 (7H, m), 6.49-6.55 (2H, m), 6.92-7.03 (2H, m),

8.02 (1H, s).

FAB-Mass; 339 (MH<sup>+</sup>).

**実施例 67** 1-(1-ピラジニルエチルピペリジン-4-イル)インドリンの合成



1-(ピペリジン-4-イル)インドリン (500mg) およびビニルピラジン (260mg) の $\alpha$ -ジクロロベンゼン (5ml) 溶液を 180℃ で 3 時間加熱した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/エタノール系) で精製し、常法によりシュウ酸塩とし、白色粉末結晶の標題化合物のシュウ酸塩 (90mg) を得た。(収率; 9.0%)

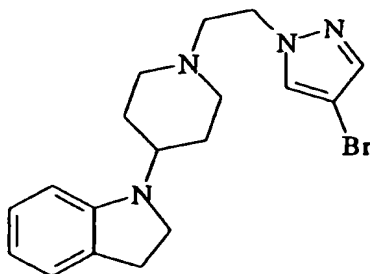
融点 (シュウ酸塩); 168-170℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>);  $\delta$  (ppm)

1.75-1.83 (4H, m), 2.80-2.91 (4H, m), 3.11-3.20 (2H, m), 3.21-3.33 (4H, m), 3.41-3.52 (2H, m), 3.55-3.69 (1H, m), 6.48 (1H, d, J=8Hz), 6.53 (1H, t, J=8Hz), 6.95-7.00 (2H, m), 8.53 (1H, s), 8.57-8.59 (1H, m), 8.63 (1H, s).

FAB-Mass; 309 (MH<sup>+</sup>).

**実施例 68** 1-[1-[2-(4-ブロモピラゾール-1-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン



実施例2と同様にして、1-(4-ピペリジル)インドリン(162mg)および1-(2-プロモエチル)-4-プロモピラゾール(200mg)から、ベージュ色結晶の標題化合物の塩酸塩 372mgを得た。(収率: 67%)

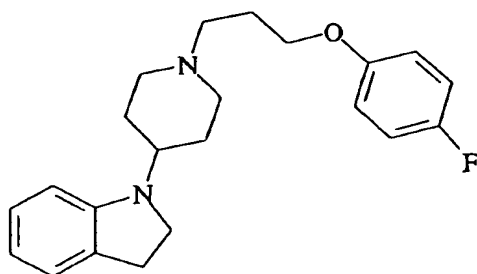
熔点(鹽酸鹽): 210-212℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1. 83 (2H, d, J=11. 6Hz) 、2. 00-2. 12 (2H, m) 、2. 88 (2H, t, J=8. 4Hz) 、  
3. 07 (2H, q, J=11. 2Hz) 、3. 31 (2H, t, J=8. 4Hz) 、3. 46-3. 54 (4H, m) 、  
3. 66-3. 76 (1H, m) 、4. 63 (2H, t, J=6. 8Hz) 、6. 56-6. 64 (2H, m) 、6. 97-  
7. 06 (2H, m) 、7. 64 (1H, s) 、8. 11 (1H, s) 、11. 10 (1H, br-s) .

ESI-Mass : 351 (MH<sup>+</sup>).

**実施例 69** 1-[1-[3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]ピペリジン-  
4-イル]インドリンの合成



実施例2と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)インドリン (300mg) および1-ブロモ-3-(4-フルオロフェノキシ)プロパン (420mg) から、白色針結晶の標題化合物の塩酸塩 (330mg) を得た。(収率 ; 56%)

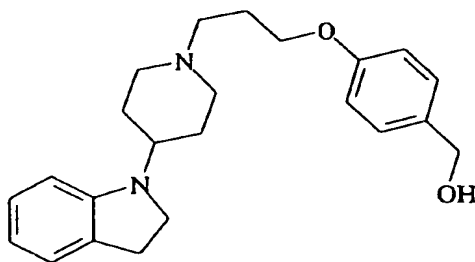
融点 (塩酸塩) ; 207-210°C

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.80-1.87 (2H, m), 1.91-2.20 (4H, m), 2.88 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.00-3.11 (2H, m), 3.13-3.21 (2H, m), 3.30 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.52-3.61 (2H, m), 3.66-3.77 (1H, m), 4.04 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.49-6.70 (2H, m), 6.92-7.03 (4H, m), 7.08-7.15 (2H, m).

FAB-Mass ; 355 (MH $^+$ ).

実施例70 1-[1-[3-(4-ヒドロキシメチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



実施例2と同様にして、1-(4-ピペリジル)インドリン (263mg) および4-(3-ブロモプロポキシ)ベンジルアルコール (389mg) から、薄黄橙色アモルファス状の標題化合物 422mgを得た。(収率 ; 92%)

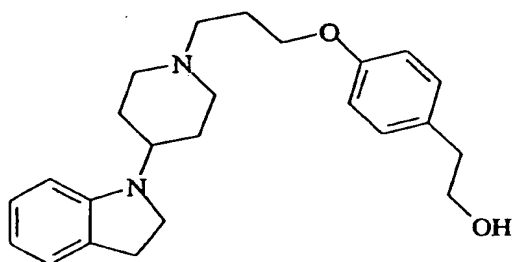
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

2.20-2.35 (4H, m), 2.47-2.73 (4H, m), 2.55 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 2.94 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.07 (2H, d,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 3.35-3.43 (1H, m), 3.38

(2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 4.02 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.62 (2H, s), 6.41 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.60 (1H, dt,  $J=7.4\text{Hz}$ ,  $0.8\text{Hz}$ ), 6.89 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7.4\text{Hz}$ ,  $0.8\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.29 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

ESI-Mass ; 367 (MH<sup>+</sup>).

実施例71 1-[1-[3-(4-ヒドロキシエチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



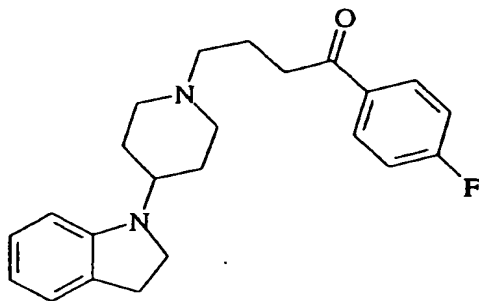
実施例2と同様にして、1-(4-ピペリジル)インドリン (303mg) および 4-(3-ブロモプロポキシ)フェネチルアルコール (389mg) から、ベージュ色アモルファス状の標題化合物の塩酸塩 500mgを得た。(収率 ; 80 %)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ;  $\delta$  (ppm)

1.84 (2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 2.40-2.22 (4H, m), 2.63 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.90 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.05 (2H, q,  $J=10.4\text{Hz}$ ), 3.12-3.19 (2H, m), 3.33 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.52 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.52-3.60 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.01 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.58-6.68 (2H, br-t), 6.83 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.11 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 10.80 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 381 (MH<sup>+</sup>).

実施例72 1-[1-[4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル]ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



実施例2と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)インドリン (1.0g) および4-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)-1-ブタノン (1.1g) から、標題化合物 (0.5g) を得た。(収率 ; 27%)

この一部を常法により塩酸塩とし、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩を得た。

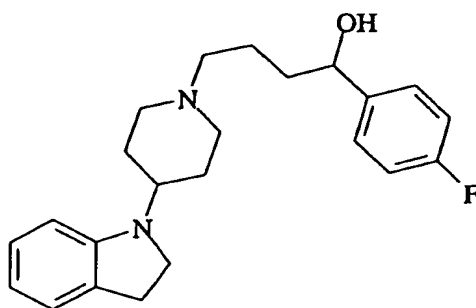
融点 (塩酸塩) ; 213℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.80-1.88 (2H, m), 1.94-2.10 (4H, m), 2.88 (2H, t, J=8Hz), 3.00-3.10 (4H, m), 3.19 (2H, t, J=8Hz), 3.30 (2H, t, J=8Hz), 3.50-3.60 (2H, m), 3.67-3.78 (1H, m), 6.52-6.58 (2H, m), 6.96-7.03 (2H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 8.03-8.07 (2H, m).

FAB-Mass ; 367 (MH<sup>+</sup>).

実施例73 1-[1-[4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシブチル]ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



1-[1-[4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソプロチル]ピペリジン-4-イル]インドリン (320mg) のエタノール (20ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (38mg) を添加し、5時間攪拌した。減圧濃縮後、水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製後、常法により塩酸塩とし、灰色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (250mg) を得た。

（収率； 71%）

融点（塩酸塩）； 174-175℃

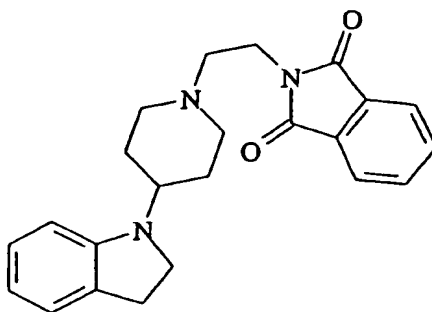
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )；  $\delta$  (ppm)

1.55-2.00 (6H, m), 2.87 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 2.95-3.05 (4H, m), 3.28 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.46-3.54 (2H, m), 3.62-3.71 (1H, m), 4.57 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.49-6.56 (2H, m), 6.95-7.02 (2H, m), 7.11-7.16 (2H, m), 7.34-7.38 (2H, m), 9.71 (1H, br-s).

FAB-Mass; 369 (MH $^+$ ).

実施例 74 1-[1-(フタルイミド-1-イル)エチルピペリジン-4-イル]インドリンの合成



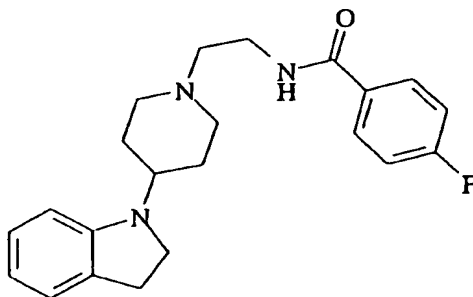


実施例2と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)インドリン (500mg) およびN-(2-ブロモエチル)フタルイミド (750mg) から、無色油状の標題化合物 (520mg) を得た。(収率: 55%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

1.59-1.81 (4H, m), 2.09-2.20 (2H, m), 2.68 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.90 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.08-3.15 (2H, m), 3.30-3.41 (1H, m), 3.32 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.83 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.38 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.59 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.00-7.08 (2H, m), 7.68-7.73 (2H, m), 7.80-7.87 (2H, m).

実施例75 1-[1-(4-フルオロベンザミド)エチルピペリジン-4-イル]インドリンの合成



1-[1-(フタルイミド-1-イル)エチルピペリジン-4-イル]インドリン (520mg) およびヒドラジン (100mg) のエタノール (20ml) 溶液を5時間加熱還流した。室温に冷却後、析出した結晶を濾去し濾液を濃縮した。残渣に、塩化メチレン (30ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (5ml) および塩化4-フルオロベンゾイル (250mg) を混合し、室温で激しく攪拌した。1時間後、反応液を塩化メチレンで希釈し、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/エタノール系) で精製し、塩酸塩とし、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (160mg) を得た。(収率: 28%)

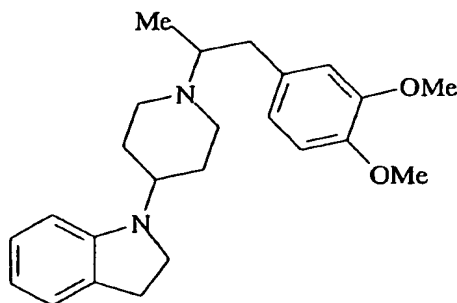
融点(塩酸塩): 221℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.81-2.02 (4H, m), 2.88 (2H, t, J=8Hz), 3.02-3.15 (2H, m), 3.20-3.31 (4H, m), 3.60-3.75 (5H, m), 6.49-6.56 (2H, m), 6.95-7.02 (2H, m), 7.29-7.34 (2H, m), 7.94-7.99 (2H, m), 8.86 (1H, t, J=6Hz).

FAB-Mass: 368 (MH<sup>+</sup>).

実施例76 1-[1-[1-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパン-2-イル]ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



1-(ピペリジン-4-イル)インドリン (300mg)、3,4-ジメトキシフェニルアセトン (870mg)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (280mg) およびモレキュラーシブ (1.0g) のメタノール (20ml) 混合物を3日間室温で攪拌した。反応液を濾過後減圧濃縮し、水および酢酸エチルを加え有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン/エタノール系）で精製後、常法により塩酸塩とし、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (220mg) を得た。（収率； 35%）

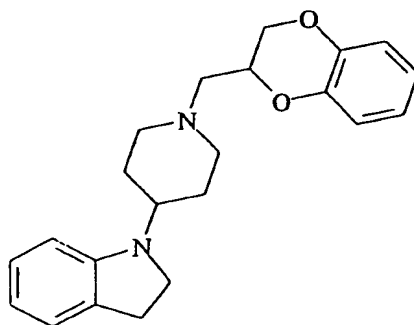
融点（塩酸塩）： 245℃（分解）

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm)

1.00 (3H, d, J=7Hz), 1.82-1.91 (2H, m), 2.01-2.13 (2H, m), 2.55-2.63 (1H, m), 2.88 (2H, t, J=8Hz), 3.17-3.28 (4H, m), 3.43-3.61 (4H, m), 3.71 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.76-3.83 (1H, m), 6.52-6.56 (2H, m), 6.75-6.78 (1H, m), 6.87-6.90 (2H, m), 6.98-7.03 (2H, m), 9.90 (1H, br-s).

FAB-Mass: 381 (MH<sup>+</sup>).

実施例77 1-[1-[(1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]インドリン



実施例2と同様にして、1-(4-ピペリジル)インドリン (303mg) および2-ブロモメチル-1,4-ベンゾジオキサン (344mg) から、ベージュ色結晶の標題化合物の塩酸塩 372mgを得た。(収率; 67%)

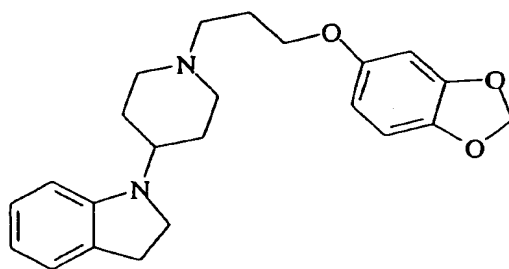
融点(塩酸塩); 200-205℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm)

1.88 (2H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 2.10-2.25 (2H, m), 2.92 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
3.13-3.58 (7H, m), 3.72-3.82 (2H, m), 4.05 (1H, dd,  $J=11.4\text{Hz}$ , 6.8  
Hz), 4.34 (1H, dd,  $J=11.4\text{Hz}$ , 2Hz), 4.90-4.95 (1H, m), 6.67 (1H, d,  
 $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, dd,  $J=6.8\text{Hz}$ , 6.6Hz), 6.84-6.96 (4H, m), 7.04  
(1H, dd,  $J=9\text{Hz}$ , 7.6Hz), 7.08 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 11.40 (1H, br-s).

ESI-Mass; 351 (MH $^+$ ).

実施例78 1-[1-[3-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



実施例2と同様に、1-(4-ピペリジル)インドリン (303mg) および3-ブロモプロポキシ-1,2-メチレンジオキシベンゼン (389mg) から、薄青色結晶の標題化合物の塩酸塩 443mgを得た。(収率; 73%)

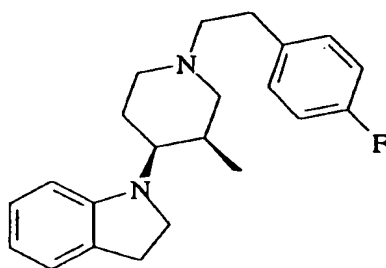
融点(塩酸塩); 210-212℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm)

1.84 (2H, d,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 1.98-2.18 (4H, m), 2.88 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
 3.05 (2H, q,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 3.11-3.20 (2H, m), 3.30 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
 3.57 (2H, d,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 3.72 (1H, m), 3.97 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.94 (2H,  
 s), 6.37 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $2.8\text{Hz}$ ), 6.54 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.57 (1H,  
 t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.63 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.80 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.99  
 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 10.45 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 381 (MH<sup>+</sup>).

実施例79 シス-1-[1-(4-フルオロフェニル)-3-メチルピペリジン  
-4-イル]インドリンの合成



実施例101と同様にし、インドリン (238mg) と、製造例40-5で得た  
 1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-メチル-4-ピペリドン (588mg)  
 およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.19g) から、黄色油  
 状の標題化合物 (100mg) を得た。(収率 ; 15%)

融点 (シュウ酸塩) ; 229-230℃

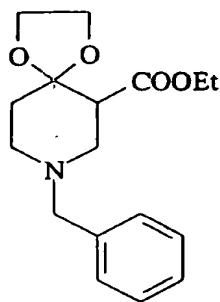
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm)

1.09 (3H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.69 (1H, m), 2.10 (2H, m), 2.26 (1H, br-d),  
 2.30 (1H, m), 2.47 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.74 (2H, m), 2.81 (1H, br-d),  
 2.98 (3H, m), 3.42 (1H, m), 3.56 (1H, q,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 3.64 (1H, m), 6.31

(1H, br-d), 6.54 (1H, br-t), 6.96 (2H, br-d), 7.03 (2H, m), 7.17 (2H, m).

FAB-Mass ; 339 (MH<sup>+</sup>).

実施例80-1 1-ベンジル-3-ヒドロキシメチル-4-ピペリドンの合成  
(80-1の1) 1-ベンジル-4,4-エチレンジオキシ-3-ピペリジンカルボ  
ン酸エチル



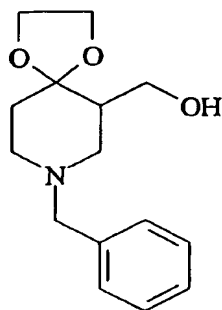
1-ベンジル-4-オキソ-3-ピペリジンカルボン酸エチル塩酸塩 (CAS登録番号 1454-53-1, 44.7g) およびエチレングリコール (100ml) のトルエン溶液 (600ml) に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (1.5g) を加え、混合物を終夜加熱還流した。室温まで冷却後、氷水 (500ml) および飽和重曹水 (300ml) を加え酢酸エチル (400ml) で3回抽出した。有機相を水 (200ml) で2回、次いで飽和食塩水 (300ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、黄色油状の標題化合物 (30.4g) を得た。(収率 ; 66%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm)

1.22 (3H, t, J=6.0Hz), 1.74 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.48 (1H, m), 2.68

(2H, m), 2.82 (2H, m), 3.49 (1H, d, J=11.0Hz), 3.57 (1H, d, J=11.0Hz),  
3.89 (1H, d, J=7.0Hz), 3.96 (3H, m), 4.13 (2H, q, J=6.0Hz), 7.22-  
7.32 (5H, m).

(80-1の2) 1-ベンジル-4,4-エチレンジオキシ-3-ピペリジンメタノール



窒素気流下、氷冷した乾燥テトラヒドロフラン (100ml) に水素化リチウムアルミニウム (702mg) を注意深く加えた。ここに前項で得られた1-ベンジル-4,4-エチレンジオキシ-3-ピペリジンカルボン酸エチル (4.58g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液をゆっくり滴下した。混合物を少しずつ昇温し、室温でさらに終夜攪拌した。氷冷下、反応混合物に水 (0.7ml)、5N-水酸化ナトリウム水溶液 (2.1ml)、水 (2.1ml) を順次注意深く加え、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。セライトろ過した後、減圧濃縮し、無色油状の標題化合物 (4.03g) を得た。

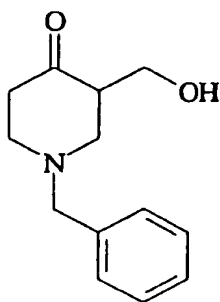
(収率 ; 100%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.67 (1H, m), 1.92 (1H, m), 2.01 (1H, m), 2.43-2.66 (3H, m), 2.70 (1H, br-d), 3.49 (2H, s), 3.77 (1H, d, J=11.0Hz), 3.83 (1H, d, J=11.0Hz),

3.96 (4H, br-s), 7.23-7.33 (5H, m).

(80-1の3) 1-ベンジル-3-ヒドロキシメチル-4-ピペリドン



1-ベンジル-4,4-エチレンジオキシ-3-ピペリジンメタノール (960 mg) を、氷冷下、水／濃硫酸混合溶媒 (10ml／6ml) に溶解し、徐々に室温まで昇温し、さらに1日攪拌した。反応混合物を氷冷しながら 5N-水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH を約 8 に調整した。クロロホルム (50ml) で 2 回抽出した後、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、無色油状の標題化合物 (710mg) を得た。(収率 ; 89%)

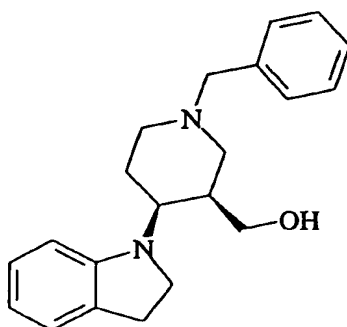
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

2.47 (2H, m), 2.60 (2H, m), 2.70 (1H, m), 3.01 (2H, m), 3.62 (2H, s),

3.71 (1H, dd,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $13.5\text{Hz}$ ), 3.76 (1H, br-d), 7.25-7.37 (5H, m).

実施例 80-2 シス-1-(1-ベンジル-3-ヒドロキシメチルピペリジン-4-イル)インドリンの合成





実施例1と同様に、インドリン (238mg)、1-ベンジル-3-ヒドロキシメチル-4-ピペリドン (548mg) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.19g) から、黄色粉末状の標題化合物 (140mg) を得た。

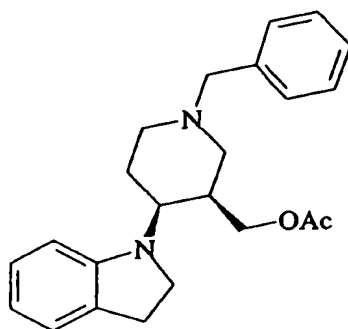
(収率 ; 22%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.79 (1H, br-d), 2.08 (1H, br-s), 2.14 (1H, dt,  $J=2.8\text{Hz}$ ,  $12.0\text{Hz}$ ),  
2.49 (1H, br-d), 2.54 (1H, dt,  $J=4.5\text{Hz}$ ,  $12.0\text{Hz}$ ), 3.02 (3H, m), 3.14  
(1H, br-d), 3.49 (1H, d,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 3.55 (1H, d,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 3.56  
(1H, t,  $J=12.5\text{Hz}$ ), 3.64 (1H, q,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 3.82 (2H, m), 3.97 (1H,  
br-d), 6.28 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.56 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, t,  $J=$   
 $7.5\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.27-7.37 (5H, m).

#### 実施例81-1 シス-1-(3-アセトキシメチルピペリジン-4-イル)インドリンの合成

##### (81-1の1) シス-1-(1-ベンジル-3-アセトキシメチルピペリジン-4-イル)インドリン

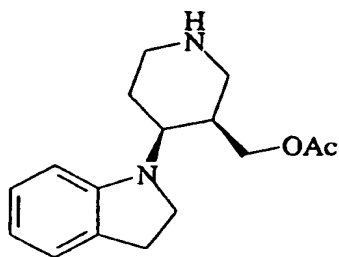


シス-1-(1-ベンジル-3-ヒドロキシメチルピペリジン-4-イル)イン  
ドリン (322mg) のテトラヒドロフラン (3ml) 溶液に、トリエチルアミ  
ン (111mg) および塩化アセチル (86mg) を氷冷下で加えた。反応混合物  
を氷冷下で30分、さらに室温で1時間攪拌した後、酢酸エチル (15ml)  
を加え、セライトろ過した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリ  
カゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精  
製して、黄色油状の標題化合物 (340mg) を得た。(収率 ; 93%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 76 (1H, br-d) , 1. 83 (3H, s) , 1. 99-2. 20 (3H, m) , 2. 44 (1H, m) , 2. 92  
-3. 03 (4H, m) , 3. 40 (1H, d,  $J=13.0\text{Hz}$ ) , 3. 48-3. 56 (3H, m) , 3. 58 (1H,  
d,  $J=13.0\text{Hz}$ ) , 4. 13 (1H, dd,  $J=4.2\text{Hz}, 10.0\text{Hz}$ ) , 4. 63 (1H, t,  $J=10.0$   
Hz) , 6. 31 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ) , 6. 57 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ) , 7. 02 (2H, m) ,  
7. 21-7. 31 (5H, m) .

(81-1の2) シス-1-(3-アセトキシメチルピペリジン-4-イル)インド  
リン



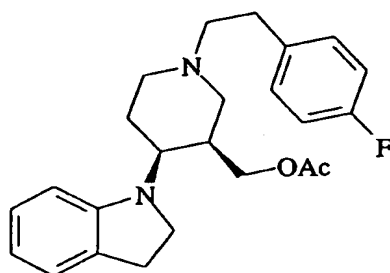
シス-1-[1-(4-フルオロフェネチル)-3-アセトキシメチルピペリジン-4-イル]インドリン (340mg) のジクロロエタン (5ml) 溶液に氷冷下でクロロギ酸 (1-クロロエチル) (135mg) のジクロロエタン (1ml) 溶液を加えた。30分間攪拌後、さらに1時間加熱還流した。反応混合物を冷却後、減圧濃縮した。ここにメタノール (10ml) を加え、50℃で10分間攪拌し、さらに30分間加熱還流した。再び室温に冷却した後、減圧濃縮し、飽和重曹水 (10ml) を加えクロロホルム (15ml) で3回抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮して、黄色粉末状の標題化合物 (290mg) を得た。(収率; 100%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1.94 (1H, dd,  $J=4.5\text{Hz}$ , 13.0Hz), 1.99 (3H, s), 2.45 (1H, m), 2.79 (1H, dt,  $J=3.0\text{Hz}$ , 12.0Hz), 2.87 (1H, dd,  $J=3.0\text{Hz}$ , 12.5Hz), 2.97 (3H, m), 3.19 (1H, br-d), 3.26 (1H, br-d,  $J=13.5\text{Hz}$ ), 3.55 (2H, t,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 3.64 (1H, td,  $J=5.0\text{Hz}$ , 12.5Hz), 4.20 (1H, dd,  $J=4.5\text{Hz}$ , 11.5Hz), 4.56 (1H, t,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 6.34 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.58 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.03 (2H, m);

実施例81-2 シス-1-[1-(4-フルオロフェネチル)-3-ヒドロキシメチルピペリジン-4-イル]インドリンの合成

(81-2の1) シス-1-[1-(4-フルオロフェネチル)-3-アセトキシメチル

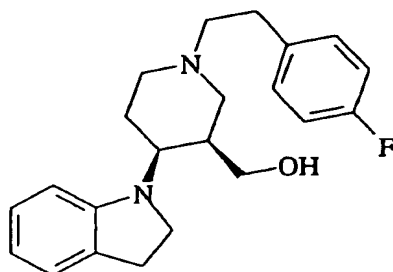
ピペリジン-4-イル]インドリン

シス-1-(3-アセトキシメチルピペリジン-4-イル)インドリン (280 mg) をジメチルホルムアミド (4ml) およびメタノール (1ml) に溶解し、さらにトリエチルアミン (222mg) および4-フルオロフェネチルブロミド (285mg) を加え、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を冷却後、水 (50ml) を加えエーテル (50ml) で2回抽出した。有機相を水 (20ml) で2回、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (50ml) で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、無色油状の標題化合物 (100mg) を得た。(収率; 28%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm)

1. 77 (1H, br-d), 1. 93 (3H, s), 1. 98 (1H, dd, J=4. 0Hz, 12. 0Hz), 2. 12-2. 21 (2H, m), 2. 42-2. 63 (4H, m), 2. 73 (2H, m), 2. 98 (2H, m), 3. 06 (1H, br-d), 3. 46-3. 58 (3H, m), 4. 20 (1H, dd, J=3. 5Hz, 10. 0Hz), 4. 46 (1H, t, J=9. 5Hz), 6. 33 (1H, d, J=7. 5Hz), 6. 58 (1H, t, J=7. 5Hz), 6. 96 (2H, br-l), 7. 04 (2H, br-d), 7. 15 (2H, m).

(81-2の2) シス-1-[1-(4-フルオロフェネチル)-3-ヒドロキシメチルピペリジン-4-イル]インドリン



前項で得られたシス-1-[1-(4-フルオロフェネチル)-3-アセトキシメチルピペリジン-4-イル]インドリン(100mg)のメタノール(6ml)溶液に炭酸カリウム(130mg)を加え、室温で4時間攪拌した。エーテル(20ml)を加えセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル(20ml)を加え再びろ過した後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製して、淡黄色粉末状の標題化合物(40mg)を得た。(収率; 45%)

融点(シュウ酸塩); 173-174℃

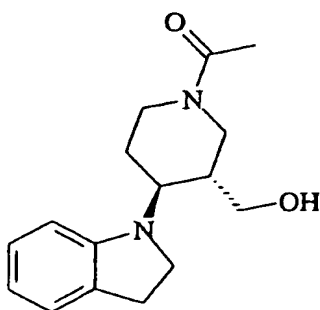
<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>);

1.82(1H, br-d), 2.08(1H, br-s), 2.18(1H, t, J=11.0Hz), 2.50(2H, m), 2.59(2H, t, J=7.5Hz), 2.80(2H, br-t), 3.01(2H, m), 3.16(2H, m), 3.57(1H, m), 3.64(1H, q, J=9.0Hz), 3.82(2H, m), 3.94(1H, d, J=10.5Hz), 6.27(1H, d, J=7.5Hz), 6.55(1H, t, J=7.5Hz), 6.96-7.06(4H, m), 7.14(2H, m).

FAB-Mass; 355(MH<sup>+</sup>).

#### 実施例82 トランス-1-[1-(4-フルオロフェネチル)-3-ヒドロキシメチルピペリジン-4-イル]インドリンの合成

##### (82-1) トランス-1-(1-アセチル-3-ヒドロキシメチルピペリジン-4-イル)インドリン

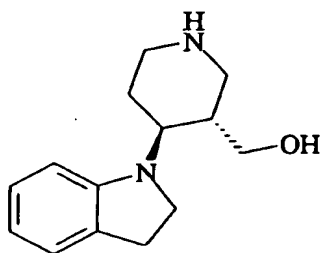


トランス-1-(1-アセチル-3-エトキシカルボニルピペリジン-4-イル)インドリン (780mg) のエタノール (40ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (5.7g) を30分毎に3回に分けて加えた。室温にて一晩攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム (3.3g) を加え、さらに4時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (20ml)、次いで水 (50ml) を注意深く加え、酢酸エチル (50ml) で3回抽出した。有機相を水 (100ml) で2回、飽和食塩水 (100ml) で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、黄色粉末状の標題化合物 (250mg) を得た。(収率; 39%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1.60 (1H, m), 1.72 (1H, m), 1.97 (1H, m), 2.11 (3H of 1tautomer, s),  
2.14 (3H of 1tautomer, s), 2.51 (2H, m), 2.92-3.15 (3H, m), 3.28  
(1H, m), 3.38-3.81 (4H, m), 3.89 (1H of 1tautomer, br-d), 3.99  
(1H of 1tautomer, br-d), 4.75 (1H, br-d), 6.50 (1H, m), 6.67 (1H,  
m), 7.05 (2H, m).

(82-2) トランス-1-(3-ヒドロキシメチルピペリジン-4-イル)インドリン

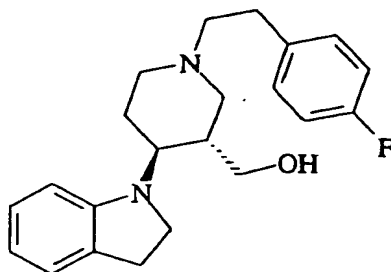


トランス-1-(1-アセチル-3-ヒドロキシメチルピペリジン-4-イル)インドリン (250mg) のエタノール (10ml) および水 (0.5ml) の混合溶液に、水酸化ナトリウム (220mg) を加え、20時間加熱還流した。冷却後、水 (50ml) を加えてクロロホルム (30ml) で3回抽出した。有機相を水 (50ml) および飽和食塩水 (50ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮して、無色油状の標題化合物 (190mg) を得た。  
(収率 ; 85%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.56-1.69 (2H, m), 1.95-2.07 (1H, m), 2.46 (1H, t,  $J=11.5\text{Hz}$ ), 2.64 (1H, dt,  $J=2.5\text{Hz}$ ,  $11.5\text{Hz}$ ), 2.95 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.34 (1H, br-q), 3.42 (1H, dt,  $J=4.5\text{Hz}$ ,  $10.5\text{Hz}$ ), 3.50 (1H, dt,  $J=5.0\text{Hz}$ ,  $8.5\text{Hz}$ ), 3.61 (1H, dd,  $J=5.0\text{Hz}$ ,  $11.0\text{Hz}$ ), 3.67 (1H, dd,  $J=5.0\text{Hz}$ ,  $11.0\text{Hz}$ ), 6.53 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.66 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.06 (2H, m).

(82-3) トランス-1-[1-(4-フルオロフェネチル)-3-ヒドロキシメチルピペリジン-4-イル]インドリン



トランス-1-(3-ヒドロキシメチルピペリジン-4-イル)インドリン  
(190mg)、トリエチルアミン (152mg) および 4-フルオロフェネチルブ  
ロミド (406mg) を、実施例 2 と同様の方法で反応させ、褐色油状の標  
題化合物 (210mg) を得た。(収率 ; 72%)

融点 (シュウ酸塩) ; 113-116°C

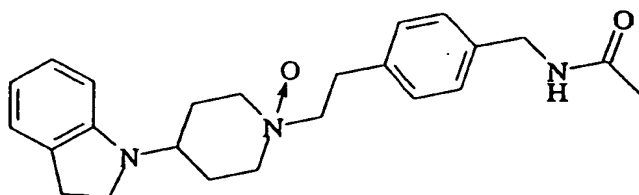
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm)

1. 69 (1H, m), 1. 79 (1H, m), 1. 92 (1H, t, J=11. 0Hz), 2. 07 (1H, br-t),  
2. 17 (1H, m), 2. 58 (2H, br-t), 2. 79 (2H, br-t), 2. 95 (2H, m), 3. 06  
(1H, br-d), 3. 13 (1H, br-d), 3. 35 (2H, m), 3. 49 (1H, m), 3. 64 (1H, dd,  
J=4. 5Hz, 11. 0Hz), 3. 71 (1H, dd, J=6. 0Hz, 11. 0Hz), 6. 52 (1H, d, J=  
7. 5Hz), 6. 67 (1H, t, J=7. 5Hz), 6. 97 (2H, t, J=8. 0Hz), 7. 07 (2H, br-  
t), 7. 15 (2H, m).

FAB-Mass ; 355 (MH<sup>+</sup>).

実施例 83 1-[2-(4-アセトアミドメチルフェニル)エチル]-4-(イン  
ダン-1-イル)ピペリジン-1-オキシドの合成





実施例36で得た1-[1-(4-アセトアミドメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン(0.50g)を、塩化メチレン(20ml)に溶解し、70%-メタクロロ過安息香酸(0.37g)を0℃で加えた。反応液を室温で30分攪拌し、これに炭酸ナトリウム(5.0g)を加えた。反応混合物をアルミナを通してろ過し、塩化メチレン/メタノール(10:1)で洗浄し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)で精製して、白色粉末状の標題化合物0.15gを得た。(収率 28.8%)

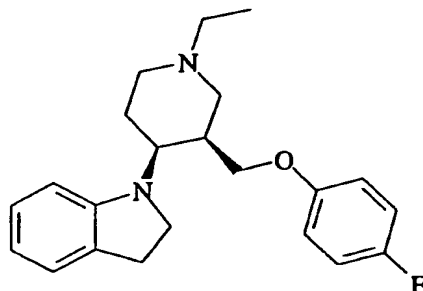
融点; 130-131℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm)

1.77(2H, br-d), 2.03(3H, s), 2.50-2.73(5H, m), 2.97(2H, t, J=8.0 Hz), 3.16-3.26(3H, m), 3.36-3.60(5H, m), 4.40(2H, d, J=9.6Hz), 6.32(1H, m), 6.41(1H, d, J=8.0Hz), 6.65(1H, t, J=7.6Hz), 7.04(1H, t, J=7.6Hz), 7.08(1H, d, J=7.2Hz), 7.19(2H, d, J=8.0Hz), 7.23(2H, d, J=8.0Hz).

FAB-Mass; 394(MH<sup>+</sup>).

実施例84 シス-1-[1-エチル-3-(4-フルオロフェノキシメチル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成



窒素気流下、シス-1-(1-エチル-3-ヒドロキシメチルピペリジン-4-イル)インドリン (300mg) のテトラヒドロフラン (4ml) 溶液に、4-フルオロフェノール (168mg) およびトリフェニルホスフィン (420mg) を加えた。-10℃に冷却後、アゾジカルボン酸ジエチル (278mg) を徐々に滴下した。室温まで徐々に昇温し、さらに室温で終夜攪拌した。反応混合物に水 (40ml) を加えた後、エーテル (40ml) で3回抽出し有機相を飽和重曹水 (40ml)、1N-水酸化ナトリウム水溶液 (40ml) で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシアNH-DM2035、ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、無色油状の標題化合物 (100mg) を得た。(収率; 25%)

融点(シュウ酸塩); 97-98℃

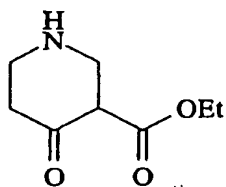
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm)

1.04 (3H, t, J=7.0Hz), 1.82 (1H, m), 2.00 (1H, dq, J=3.5Hz, 11.5Hz), 2.11 (2H, m), 2.35 (1H, m), 2.44 (1H, m), 2.62 (1H, m), 2.98 (3H, m), 3.17 (1H, br-d, J=10.5Hz), 3.54 (3H, m), 4.10 (1H, dd, J=3.5Hz, 8.0Hz), 4.34 (1H, t, J=8.5Hz), 6.38 (1H, d, J=7.5Hz), 6.59 (1H, t, J=7.5Hz), 6.77 (2H, m), 6.88 (2H, br-t), 7.01-7.06 (2H, m).

FAB-Mass ; 355 (MH<sup>+</sup>).

実施例85-1 1-アセチル-4-オキソ-3-ピペリジンカルボン酸エチルの合成

(85-1の1) 4-オキソ-3-ピペリジンカルボン酸エチル塩酸塩

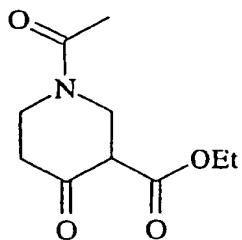


1-ベンジル-4-オキソ-3-ピペリジンカルボン酸エチル塩酸塩 (30g) のメタノール (500ml) 溶液に、10%-パラジウム活性炭 (2g) を添加し、室温、水素気流下で1日攪拌した。反応混合物をセライトろ過後、減圧濃縮して、白色粉末状の標題化合物 (20.0g) を得た。(収率 ; 97 %)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) ; δ (ppm)

1. 30 (3H, t, J=6.0Hz), 2. 66 (2H, t, J=5.5Hz), 3. 42 (2H, t, J=5.5Hz),  
3. 84 (2H, s), 4. 29 (2H, q, J=6.0Hz).

(85-1の2) 1-アセチル-4-オキソ-3-ピペリジンカルボン酸エチル



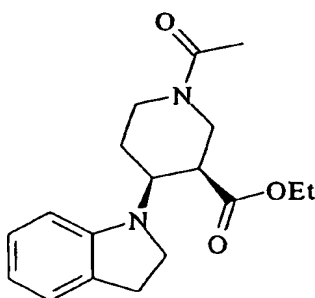
前項で得られた1-ベンジル-4-オキソ-3-ピペリジンカルボン酸エチル塩酸塩 (20.0g) をピリジン (150ml) に溶解し、無水酢酸 (10.2g) を室温で5分以上かけて加えた。そのまま室温で2時間撹拌した後、反応混合物に酢酸エチル (500ml) を加えてろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール系) で精製して、白色粉末状の標題化合物 (19.9g) を得た。(収率 ; 97%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) mixture of tautomers

major ; 1.34 (3H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ) , 2.16 (3H, s) , 2.39 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ) ,  
3.75 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ) , 4.10 (2H, s) , 4.28 (2H, q,  $J=6.0\text{Hz}$ ) ,  
12.08 (1H, s) .

minor ; 1.32 (3H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ) , 2.15 (3H, s) , 2.44 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ) ,  
3.60 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ) , 4.23 (2H, s) , 4.26 (2H, q,  $J=6.0\text{Hz}$ ) ,  
12.06 (1H, s) .

実施例85-2 シス-1-(1-アセチル-3-エトキシカルボニルピペリジン-4-イル)インドリンの合成



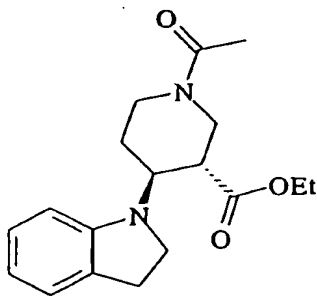
実施例1と同様に、インドリン (12.5g) 、1-アセチル-4-オキソ-3-

ピペリジンカルボン酸エチル (22.3g) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (48.7g) から、淡黄色粉末状の標題化合物 (7.12g) を得た。(収率 ; 22%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) mixture of tautomers

1.19 (3H of 1 tautomer, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.21 (3H of 1 tautomer, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.07 (3H of 1 tautomer, s), 2.14 (3H of 1 tautomer, s), 2.36-3.07 (5H, m), 3.19-3.62 (3H, m), 3.75 (1H of 1 tautomer, m), 3.93-4.13 (3H, m), 4.66 (1H of 1 tautomer, br-d), 4.82 (1H of 1 tautomer, br-d), 6.34 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.61 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.05 (2H, m).

実施例 85-3 トランス-1-(1-アセチル-3-エトキシカルボニルピペリジン-4-イル)インドリンの合成



シス-1-(1-アセチル-3-エトキシカルボニルピペリジン-4-イル)インドリン (4.35g) のエタノール溶液 (150ml) に炭酸カリウム (138mg) を加え、60℃で1日攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル (200ml) を加え、水 (50ml) および飽和食塩水 (50ml) で1回ずつ洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、黄色油状

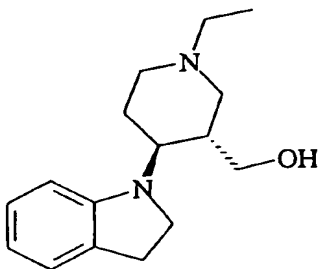
の標題化合物 (4.22g) を得た。(収率; 97%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) mixture of tautomers

1.11 (3H, t, J=6.0Hz), 1.59 (1H, m), 1.71 (1H, m), 2.13 (3H of  
1 tautomer, s), 2.14 (3H of 1 tautomer, s), 2.61-2.82 (2H, m),  
2.95 (2H, m), 3.22 (1H, m), 3.34 (1H, m), 3.54 (1H, m), 3.93 (2H, m),  
3.99 (2H, m), 4.77 (1H of 1 tautomer, br-d), 4.88 (1H of  
1 tautomer, br-d), 6.45 (1H, m), 6.61 (1H, br-t), 7.03 (2H, br-t).

実施例85-4 トランス-1-[1-エチル-3-(4-フルオロベンジルオキシ  
メチル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成

(85-4の1) トランス-1-(1-エチル-3ヒドロキシメチルピペリジン-4  
-イル)インドリン



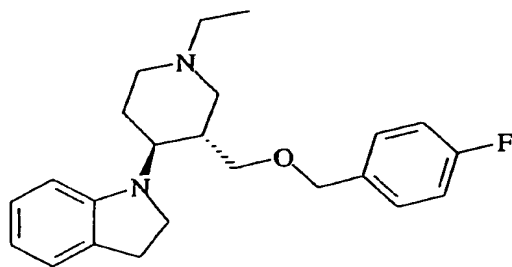
窒素気流下、乾燥テトラヒドロフラン (5ml) に、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (133mg) を注意深く加えた。ここにトランス-1-(1-アセチル-3-エトキシカルボニルピペリジン-4-イル)インドリン (850mg) の乾燥テトラヒドロフラン (5ml) 溶液を徐々に加え、そのまま 0℃ で一晩攪拌した。氷冷下激しく攪拌しながら、水 (0.13ml)、5 N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.13ml) そして水 (0.4ml) を順次加え、室温に昇温した後、酢酸エチル (30ml) を加えて無水硫酸ナトリウムで

乾燥した。ろ過、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール系）で精製して、淡黄色粉末状の標題化合物 (340mg) を得た。（収率； 49%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 11 (3H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ )、1. 68 (1H, m)、1. 79 (2H, m)、1. 96 (1H, dt,  $J=2.5\text{Hz}$ , 11. 0Hz)、2. 17 (1H, m)、2. 44 (2H, q,  $J=6.0\text{Hz}$ )、2. 95 (2H, m)、3. 05 (2H, m)、3. 34 (2H, m)、3. 48 (1H, dt,  $J=5.0\text{Hz}$ , 8. 0Hz)、3. 63 (1H, dd,  $J=5.0\text{Hz}$ , 10. 0Hz)、3. 69 (1H, dd,  $J=5.5\text{Hz}$ , 10. 5Hz)、6. 51 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ )、6. 65 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ )、7. 06 (2H, m) .

(85-4の2) トランス-1-[1-エチル-3-(4-フルオロベンジルオキシメチル)ピペリジン-4-イル]インドリン



55%-水素化ナトリウム (83mg) のジメチルホルムアミド (3ml) 懸濁液に、トランス-1-(1-エチル-3-ヒドロキシメチルピペリジン-4-イル)インドリン (340mg) のジメチルホルムアミド (2ml) 溶液および臭化4-フルオロベンジル (378mg) を氷冷下で加えた。反応混合物を徐々に室温まで昇温し、さらに室温で終夜攪拌した。水 (50ml) を加えた後、酢酸エチル (50ml) で3回抽出し、有機相を水 (50ml) および飽和食塩水 (50ml) で1回ずつ洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃

縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（富士シリシア NH-DM2035、ヘキサン／酢酸エチル系）で精製して、無色油状の標題化合物 (50mg) を得た。（収率； 10%）

融点（シュウ酸塩）； 177-178℃

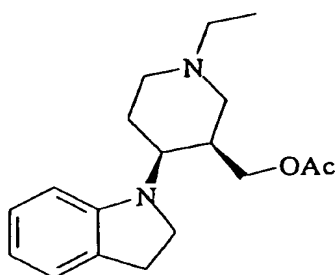
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 11 (3H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ) , 1. 73 (1H, m) , 1. 96 (2H, m) , 2. 15 (1H, m) , 2. 45 (2H, q,  $J=6.0\text{Hz}$ ) , 2. 83-2. 97 (2H, m) , 3. 04 (1H, m) , 3. 23 (1H, br-d) , 3. 32 (3H, m) , 3. 57 (1H, dd,  $J=2.5\text{Hz}, 9.0\text{Hz}$ ) , 4. 35 (1H, d,  $J=11.5\text{Hz}$ ) , 4. 41 (1H, d,  $J=11.5\text{Hz}$ ) , 4. 50 (2H, s) , 6. 37 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ) , 6. 57 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ) , 6. 95 (2H, br-t) , 7. 02 (2H, m) , 7. 22 (2H, dd,  $J=6.0\text{Hz}, 9.0\text{Hz}$ ) .

FAB-Mass ; 369 (MH $^+$ ) .

実施例86 シス-1-[1-エチル-3-(4-フルオロベンジロキシメチル)ピペリジン-4-イル]インドリンの合成

(86-1) シス-1-(1-エチル-3-アセトキシメチルピペリジン-4-イル)インドリン



シス-1-(3-アセトキシメチルピペリジン-4-イル)インドリン (3. 53g) のジメチルホルムアミド (40ml) 溶液にトリエチルアミン (1. 21g)

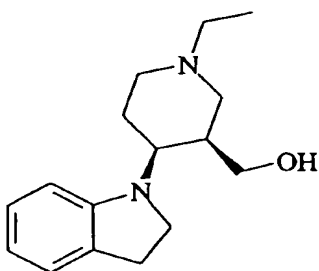


およびヨウ化エチル (1.72g) を加え、50℃で4時間攪拌した。反応混合物に水 (150ml) を氷冷下に加え、酢酸エチル (100ml) で3回抽出した。有機相を水 (50ml) で2回、飽和食塩水 (100ml) で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物 (2.06g) を得た。(収率; 63%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1.04 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.77 (1H, m), 1.92 (3H, s), 1.96-2.11 (3H, m),  
2.31-2.48 (3H, m), 2.93-3.03 (4H, m), 3.49 (1H, m), 3.56 (2H, m),  
4.22 (1H, dd,  $J=4.5\text{Hz}$ ,  $10.5\text{Hz}$ ), 4.47 (1H, dd,  $J=9.0\text{Hz}$ ,  $10.0\text{Hz}$ ),  
6.32 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.56 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.02 (2H, m).

(86-2) シス-1-(1-エチル-3-ヒドロキシメチルピペリジン-4-イル) インドリン



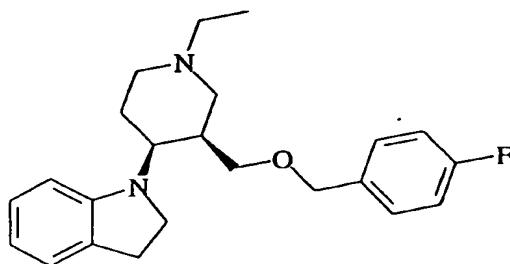
シス-1-(1-エチル-3-アセトキシメチルピペリジン-4-イル)インドリン (2.06g) のメタノール (120ml) 溶液に炭酸カリウム (3.0g) を加え、室温で4時間攪拌した。エーテル (80ml) を加えセライトによりろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシアNH-DM2035、ヘキサン/酢酸エチル系) で精製

して、淡黄色粉末状の標題化合物 (1.19g) を得た。(収率; 67%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1.11 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.82 (1H, br-d), 2.06 (1H, m), 2.11 (1H, dd,  $J=3.0\text{Hz}$ , 11.5Hz), 2.40 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.41 (1H, m), 2.52 (1H, m), 3.01 (2H, m), 3.10 (1H, m), 3.16 (1H, td,  $J=2.0\text{Hz}$ , 11.5Hz), 3.56 (1H, td,  $J=5.0\text{Hz}$ , 12.0Hz), 3.66 (1H, q,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 3.82 (1H, dd,  $J=6.0\text{Hz}$ , 9.0Hz), 3.87 (1H, br-d), 3.98 (1H, td,  $J=2.0\text{Hz}$ , 11.5Hz), 6.27 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.55 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, br-t), 7.04 (1H, br-d).

(86-3) シス-1-[1-エチル-3-(4-フルオロベンジロキシメチル)ピペリジン-4-イル]インドリン



65%-水素化ナトリウム (42mg) のジメチルホルムアミド (3ml) 懸濁液に、シス-1-(1-エチル-3-ヒドロキシメチルピペリジン-4-イル)インドリン (250mg) のジメチルホルムアミド (1ml) 溶液および4-フルオロベンジルブロミド (264mg) を氷冷下で加えた。反応混合物を徐々に室温まで昇温し、さらに室温で終夜攪拌した。氷水 (30ml) を加えて、酢酸エチル (30ml) で3回抽出し、有機相を水 (50ml) および飽和食塩水 (50ml) で1回ずつ洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア

NH-DM2035、ヘキサン／酢酸エチル系)で精製して、淡褐色アモルファス状の標題化合物(100mg)を得た。(収率；28%)

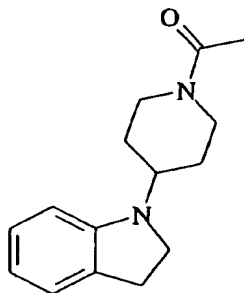
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm)

1.07 (3H, t, J=7.0Hz), 1.75 (1H, m), 1.94 (1H, m), 2.07 (1H, m), 2.31-2.54 (3H, m), 2.94 (3H, m), 3.15 (1H, br-d), 3.48 (2H, m), 3.62 (1H, dd, J=4.0Hz, 8.0Hz), 3.86 (1H, m), 4.18 (1H, d, J=4.0Hz), 4.41 (1H, d, J=4.0Hz), 6.36 (1H, d, J=7.5Hz), 6.57 (1H, t, J=7.5Hz), 6.95 (2H, br-t), 7.00-7.06 (2H, m), 7.20 (2H, dd, J=6.0Hz, 9.0Hz).

FAB-Mass ; 369 (MH<sup>+</sup>).

#### 実施例87 1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)インドリン-7-カルバルデヒドの合成

##### (87-1) 1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)インドリン



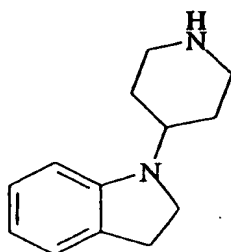
インドリン(25ml)、1-アセチル-4-ピペリドン(25g)、氷酢酸(20ml)をメタノール(300ml)に溶解し、10%-パラジウム炭素(1.0g)を加えて常圧で水素添加した。反応終了後、反応液をセライトを通してろ過し、メタノール洗浄して減圧濃縮した。残渣を水、酢酸エチルに分配し、5N-水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチ

ルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン系）で精製して、淡黄色ロウ状の標題化合物 35.6gを得た。（収率； 82.2%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.50-1.62 (2H, m), 1.81-1.93 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.59 (1H, br-t),  
2.96 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.15 (1H, br-t), 3.31-3.39 (2H, m), 3.57-  
3.64 (1H, m), 3.93 (1H, br-d), 4.78 (1H, br-d), 6.42 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ),  
6.62 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.02-7.09 (2H, m).

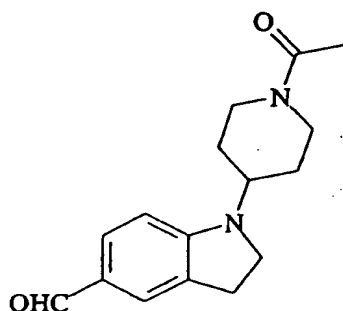
(87-2) 1-(4-ピペリジン-1-イル)インドリン



(1) で得た 1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)インドリン (24.4g) をエタノール (500ml) に溶解し、5N-水酸化ナトリウム水溶液 (80ml) を加えて、5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣を水と酢酸エチルに分配した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮し、NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製して、肌色ロウ状固体の標題化合物 15.9gを得た。（収率； 78.7%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 53-1. 65 (2H, m), 1. 77-1. 85 (2H, m), 2. 68 (2H, br-t), 2. 95 (2H, t, J=7. 2Hz), 3. 16-3. 22 (1H, m), 3. 39 (2H, t, J=7. 2Hz), 3. 40-3. 50 (1H, m), 6. 41 (1H, d, J=8. 0Hz), 6. 59 (1H, t, J=8. 0Hz), 7. 01-7. 07 (2H, m).  
(87-3) 1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)インドリン-7-カルバルデヒド

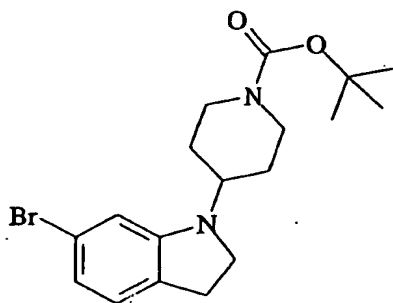


氷冷したDMF (40ml) にオキシ塩化リン (4. 60g) を滴下し、15分間攪拌した後、(1) で得た 1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)インドリン (7. 32g) を加えた。反応液を激しく攪拌しながら 80℃ で3時間加熱した。反応液を冷却後、酢酸エチルと水に分配し、酢酸エチル層を水と飽和食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、淡黄色油状の標題化合物 3. 2gを得た。(収率 ; 39. 0%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm)

1. 62 (2H, br-q), 1. 81-1. 92 (2H, m), 2. 12 (3H, s), 2. 61 (1H, br-t), 3. 04 (2H, t, J=7. 2Hz), 3. 16 (1H, br-t), 3. 50-3. 60 (2H, m), 3. 66-3. 75 (1H, m), 3. 95 (1H, br-d), 4. 81 (1H, br-d), 6. 40 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 53-7. 59 (2H, m), 9. 66 (1H, s).

実施例 88 1-[1-(4-tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-6-  
ブロモインドリンの合成

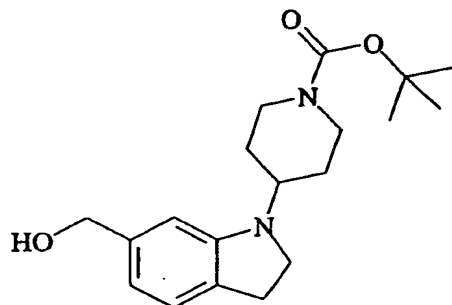


6-ブロモインドリン (8.3g)、1-(4-tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (10g, [CAS登録番号79099-07-3])、酢酸 (14.9g) およびジクロロエタン (200ml) の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (11.7g) を加え、一夜攪拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチル、8N-水酸化ナトリウム水溶液および水でpH9に調整した。有機層を分配後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製し、標題化合物 (10.3g) を得た。（収率；64%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.48 (9H, s)、1.50-1.62 (2H, m)、1.75-1.82 (2H, m)、2.71-2.82 (2H, m)、2.90 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ )、3.40-3.50 (1H, m)、3.42 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ )、4.17-4.32 (2H, m)、6.52 (1H, br-s)、6.75 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )、6.90 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) .

実施例 89 1-[1-(4-tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-6-

ヒドロキシメチルインドリンの合成

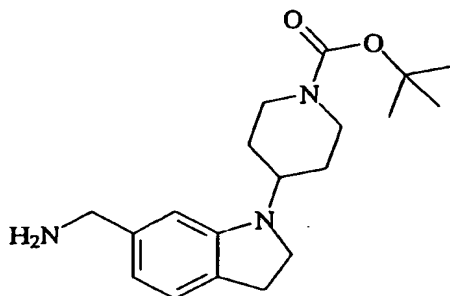
1-[1-(4-*t*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-6-プロモイン  
 ドリン (10g) のテトラヒドロフラン (250ml) 溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 2.5M-  
 (n-ブチルリチウム) / ヘキサン溶液 (16ml) を5分間で滴下した。10分  
 後、ジメチルホルムアミド (3.0ml) を加え、室温に昇温後、飽和塩化  
 アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。  
 有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減  
 圧濃縮し、残渣にエタノール (50ml) および水素化ホウ素ナトリウム  
 (1.0g) を添加し、室温で30分攪拌した。反応液に氷水および酢酸エ  
 チルを加え、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無  
 水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラ  
 ムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル系) で精製し、標題  
 化合物 (7.9g) を得た。(収率 ; 91%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.48 (9H, s), 1.50-1.63 (2H, m), 1.75-1.83 (2H, m), 2.71-2.83 (2H,  
 m), 2.91 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.39 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.50-3.60 (1H, m),  
 4.10-4.29 (2H, m), 4.31 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, br-s), 6.61 (1H, d,

$J=8\text{Hz}$ )、7.03 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) .

実施例90 1-[1-(4-*t*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドリンの合成



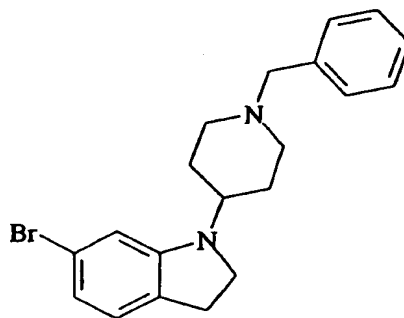
1-[1-(4-*t*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシメチルインドリン (7.9g)、トリフェニルホスフィン (6.9g) およびフタルイミド (3.9g) のテトラヒドロフラン (250ml) 溶液に、氷冷下、ジエチルアゾジカルボキシラート (4.6g) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液を滴下し、室温で3時間攪拌した。減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン系）で精製し、ヒドラジン水和物 (3.6g) およびエタノール (150ml) を添加し、2時間加熱還流した。氷冷後、析出した結晶を濾別して濾液を減圧濃縮し、標題化合物 (8.3g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.48 (9H, s)、1.50-1.60 (2H, m)、1.71-1.81 (2H, m)、2.72-2.89 (2H, m)、2.91 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ )、3.35 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ )、3.49-3.60 (1H, m)、3.83 (2H, s)、4.13-4.29 (2H, m)、6.42 (1H, br-s)、6.58 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )、7.00 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) .



実施例91 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-ブロモインドリン  
の合成

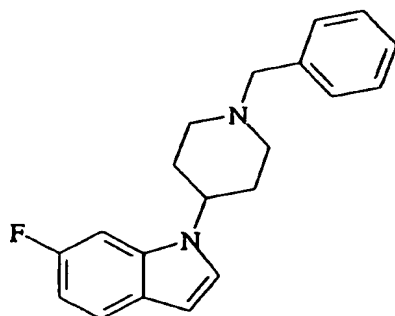


6-ブロモインドリン (10g)、1-ベンジル-4-ピペリドン (9.5g)、酢酸 (12g) およびジクロロエタン (200ml) の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (14.6g) を5分間で加え、一夜攪拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチル、8N-水酸化ナトリウム水溶液および水で希釈し pH10 に調整した。有機層を分配後、水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製し、かっ色油状の標題化合物 (16.3g) を得た。(収率 ; 87%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.51-1.60 (2H, m), 1.69-1.79 (2H, m), 2.01-2.13 (2H, m), 2.89 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 2.95-3.03 (2H, m), 3.22-3.32 (1H, m), 3.40 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.53 (2H, s), 6.44 (1H, s), 6.65 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.84 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.22-7.36 (5H, m).

実施例92-1 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-フルオロインド

ールの合成

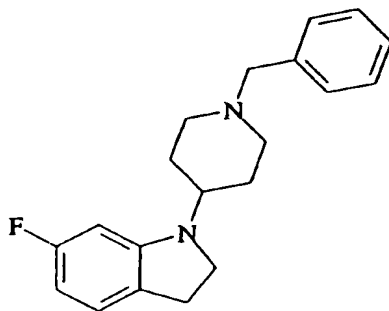
特公昭40-6347号公報参考例1の方法により合成した1-ベンジル-4-(3-フルオロフェニル)アミノピペリジン(11.7g)および塩化オキサリル(10.5g)のエーテル(300ml)溶液を2時間加熱還流した。減圧濃縮後、残渣を塩化メチレン(120ml)で希釈し、塩化アルミニウム無水物(27g)の塩化メチレン(100ml)溶液に0℃で滴下した。1時間攪拌後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注意深く加えた。析出した結晶を濾去し塩化メチレンで洗浄後、濾液の有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製し、テトラヒドロフラン(200ml)で希釈した。この溶液に、氷冷下、1M-(ボラン・テトラヒドロフラン錯体)/テトラヒドロフラン溶液(120ml)を滴下し、室温で一夜攪拌後、3時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注意深く滴下し、酢酸エチルを加え有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をピリジン(100ml)で希釈し、4時間室温で攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およ

び酢酸エチルを加え有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製し、黄色油状の標題化合物 (3.5g) を得た。（収率：35%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

2.00-2.30 (6H, m), 3.02-3.18 (2H, m), 3.55-3.67 (2H, m), 4.09-4.19 (1H, m), 6.49 (1H, s), 6.81-6.89 (1H, m), 7.00-7.04 (1H, m), 7.20 (1H, s), 7.22-7.40 (5H, m), 7.49-7.56 (1H, m).

実施例92-2 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-フルオロインドリンの合成



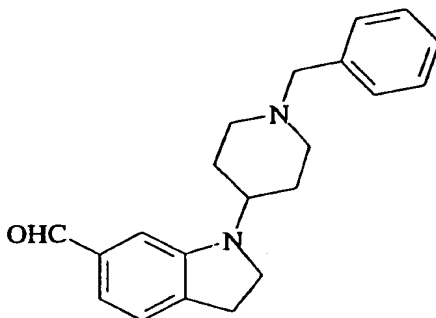
1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-フルオロインドール (3.5g) のトリフルオロ酢酸 (50ml) 溶液に、氷冷下、1M-(ボラン・テトラヒドロフラン錯体)／テトラヒドロフラン溶液 (23ml) を滴下し、2時間攪拌した。水を加え減圧濃縮後、エタノールおよび5N-水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とした後、2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え有機層を分配後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製し、かつ色油状の標題化合物 (2.0g) を得た。（収率； 57%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.72-1.83 (4H, m), 2.89 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.00-3.09 (2H, m), 3.23-3.44 (3H, m), 3.42 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.52-3.61 (2H, m), 6.02-6.09 (1H, m), 6.20-6.28 (1H, m), 6.89-6.93 (1H, m), 7.23-7.40 (5H, m).

**実施例93** 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-ホルミルインドリンの合成

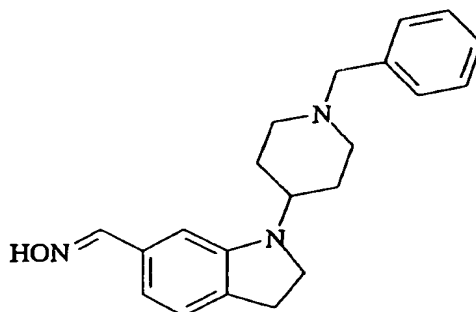


1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-ブロモインドリン (8.54g) をテトラヒドロフラン (125ml) に溶解し、窒素雰囲気下  $-78^\circ\text{C}$  で 2.5M-(*n*-ブチルリチウム) / *n*-ヘキサン溶液 (11.5ml)、次いで *N,N*-ジメチルホルムアミド (6.1ml) を滴下し、2時間攪拌した。水、酢酸エチルを加え、有機層を分配、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製して、黄色油状の標題化合物 (6.360g) を得た。（収率； 86.1%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.74-1.80 (4H, m), 2.11 (2H, m), 2.99-3.03 (2H, m), 3.01 (2H, t, J=8.4Hz), 3.43 (1H, m), 3.47 (2H, t, J=8.4Hz), 3.55 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=1.6Hz), 7.06 (1H, dd, J=1.6, 7.2Hz), 7.15 (1H, d, J=7.2Hz), 7.28 (1H, t, J=4.4Hz), 7.33 (1H, d, J=4.4Hz), 9.85 (1H, s).

**実施例94** 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-ヒドロキシイミノ  
メチルインドリンの合成

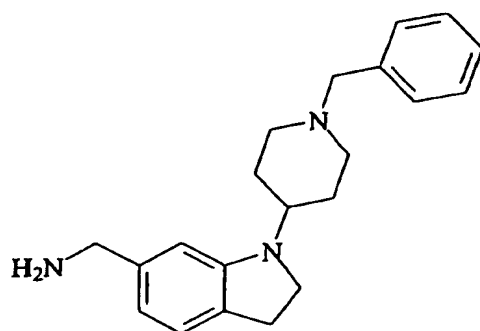


1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-ホルミルインドリン (6.36g) を用い、実施例46に従って、黄色油状の標題化合物 (6.200g) を得た。  
(収率 ; 89.4%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.74-1.89 (4H, m), 2.09 (2H, dt, J=2.4, 11.6Hz), 2.91 (2H, t, J=8.4Hz), 3.02 (2H, br-d), 3.40 (1H, m), 3.41 (2H, t, J=8.4Hz), 3.55 (2H, s), 6.66 (1H, s), 6.70 (1H, dd, J=1.4, 7.2Hz), 7.01 (1H, d, J=7.2Hz), 7.27 (1H, m), 7.32 (4H, m), 8.06 (1H, s).

**実施例95** 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-アミノメチルイン  
ドリンの合成

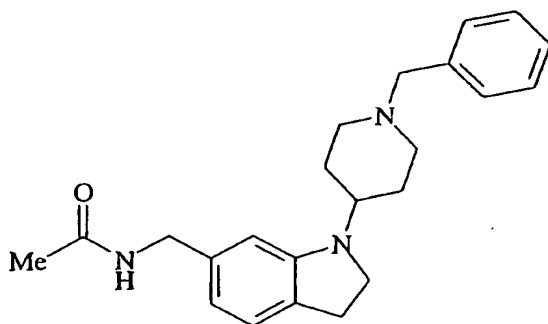


1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-ヒドロキシイミノメチルインドリン (5.5g) を用い、実施例35に従って、褐色油状の標題化合物 (5.598g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

1.75 (4H, m), 2.09 (2H, m), 2.10 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.00 (2H, m), 3.39 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.55 (2H, s), 3.76 (2H, s), 6.36 (1H, t,  $J=0.6\text{Hz}$ ), 6.51 (1H, dd,  $J=0.6, 7.2\text{Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, m), 7.32 (4H, m).

実施例96 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-アセトアミドメチルインドリンの合成



1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-アミノメチルインドリン  
(5.598g)、塩化アセチル(1.3ml)を用い、実施例36に従って、褐色油  
状の標題化合物(5.598g)を得た。

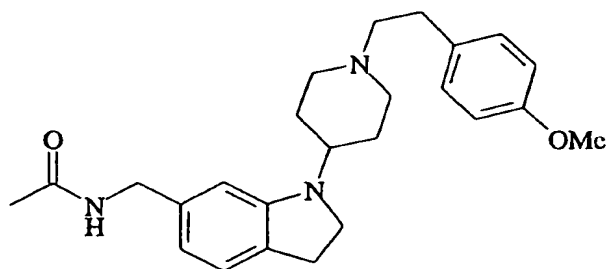
Free

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.76 (4H, m), 1.99 (3H, s), 2.12 (2H, m), 2.91 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.02  
(2H, br-d), 3.36 (1H, m), 3.40 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.57 (2H, br-s),  
4.31 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.65 (1H, m), 6.30 (1H, br-d), 6.49 (1H, dd,  $J$   
 $=1.2, 7.4\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, m), 7.35 (4H, d,  $J$   
 $=8.4\text{Hz}$ ).

ESI-Mass; 364.1

実施例97 1-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ア  
セトアミドメチルインドリンの合成



実施例2と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)-6-アセトアミドメチ  
ルインドリン(250mg)および臭化4-メトキシフェネチル(240mg)から、  
白色粉末結晶の標題化合物(200mg)を得た。(収率; 53%)

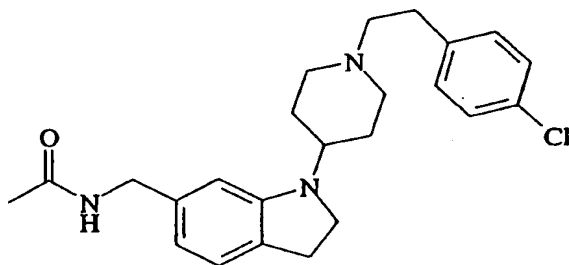
融点; 151-152℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.50-1.63 (2H, m), 1.79-1.81 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.10-2.30 (2H, m), 2.75-2.96 (4H, m), 2.93 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.10-3.30 (2H, m), 3.36-3.50 (1H, m), 3.44 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.79 (3H, s), 4.33 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.47 (1H, s), 6.52 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.83-6.87 (2H, m), 7.00 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.13-7.16 (2H, m).

FAB-Mass: 408 (MH<sup>+</sup>).

実施例98 1-[1-(4-クロロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドリンの合成



実施例2と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)-6-アセトアミドメチルインドリン (250mg) および臭化4-クロロフェネチル (240mg) から、白色りん片結晶の標題化合物 (240mg) を得た。(収率; 63%)

融点: 151-152℃

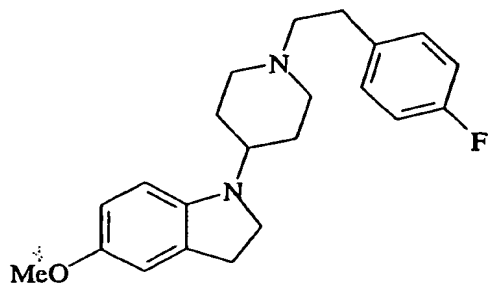
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

1.50-1.64 (2H, m), 1.54-1.90 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.04-2.34 (2H, m), 2.60-3.00 (4H, m), 2.93 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.06-3.26 (2H, m), 3.36-3.48 (1H, m), 3.43 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 4.33 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.38 (1H, s), 6.51 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.11-7.20 (2H, m), 7.23-7.29 (2H, m).



FAB-Mass: 412 (NH<sup>+</sup>).

実施例99 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-5-メ  
トキシインドリンの合成



実施例106と同様にし、特公昭40-6347号公報参考例1の方法により合成した1-(4-フルオロフェネチル)-4-(4-メトキシフェニル)アミノピペリジン(10g)から、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩(180mg)を得た。(収率; 1.4%)

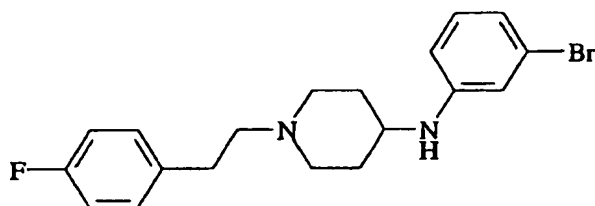
融点(塩酸塩); 209-211℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm)

1.83-2.09(4H, m), 2.83-2.96(2H, m), 2.98-3.10(4H, m), 3.20-3.29(2H, m), 3.31-3.45(2H, m), 3.60-3.80(3H, m), 3.69(3H, s), 4.24-4.34(1H, m), 6.58-6.70(2H, m), 6.75-6.80(1H, m), 7.11-7.20(2H, m), 7.29-7.40(2H, m).

FAB-Mass; 355 (MH<sup>+</sup>).

実施例100-1 1-(4-フルオロフェネチル)-4-(3-ブロモフェニル)ア  
ミノピペリジンの合成

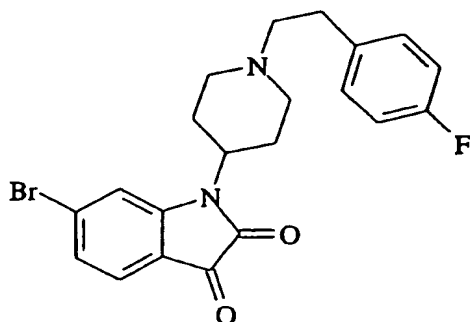


o-ブロモアニリン (17.2g) および4-フルオロフェネチルピペリドン (22g) のトルエン (200ml) 溶液を、Dean-Starkの装置を用い一夜加熱還流した。減圧濃縮後、残渣を1,2-ジクロロエタン (200ml) で希釈し、水素化ホウ素ナトリウム (7.6g)、酢酸 (8.0g) を加え0℃で4時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/エタノール系) で精製し、かっ色油状の標題化合物 (10g) を得た。 (収率 ; 27%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

1.42-1.60 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.18-2.25 (2H, m), 2.55-2.63 (2H, m), 2.78-2.84 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.23-3.32 (1H, m), 3.60 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.50 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.72 (1H, s), 6.79 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.94-7.02 (3H, m), 7.12-7.20 (2H, m).

実施例100-2 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-2,3-ジオキソ-6-ブロモインドリンの合成

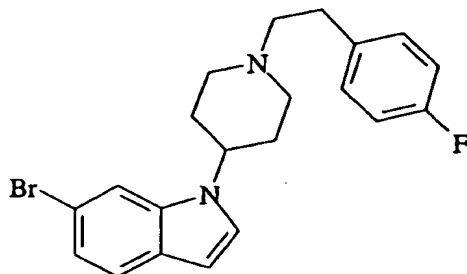


1-(4-フルオロフェネチル)-4-(3-ブロモフェニル)アミノピペリジン (10g) および塩化オキサリル (6.7g) のエーテル (200ml) 溶液を2時間加熱還流した。減圧濃縮後、残渣を塩化メチレン (200ml) で希釈し、塩化アルミニウム無水物 (24.7g) の塩化メチレン (60ml) 溶液に0℃で滴下した。1時間攪拌後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注意深く加えた。析出した結晶を濾去し塩化メチレンで洗浄後、濾液の有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製し、黄色粉末結晶の標題化合物 (7.4g) を得た。(収率; 65%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm)

1.75-1.83 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 2.60-2.69 (2H, m), 2.78-2.87 (2H, m), 3.11-3.20 (2H, m), 4.12-4.28 (1H, m), 6.95-7.03 (2H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.28 (1H, d, J=8Hz), 7.36 (1H, s), 7.49 (1H, d, J=8Hz).

実施例100-3 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ブロモインドールの合成

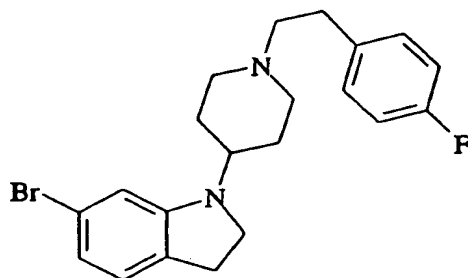


1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-2,3-ジオキソ-6-プロモインドリン (7.4g) のテトラヒドロフラン (150ml) 溶液に、氷冷下、1M-(ボラン・テトラヒドロフラン錯体)/テトラヒドロフラン溶液 (69ml) を滴下し室温で一夜攪拌後3時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注意深く滴下し、酢酸エチルを加え有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をピリジン (50ml) で希釈し、4時間室温で攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製し、黄色油状の標題化合物 (3.9g) を得た。(収率 ; 57%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

2.01-2.12 (4H, m), 2.20-2.32 (2H, m), 2.61-2.69 (2H, m), 2.79-2.86 (2H, m), 3.13-3.21 (2H, m), 4.10-4.21 (1H, m), 6.48 (1H, d,  $J=2$  Hz), 6.95-7.02 (2H, m), 7.12-7.23 (2H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 7.91 (1H, t,  $J=6$  Hz).

実施例100-4 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロモインドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ブロモインドール (3.9g) のトリフルオロ酢酸 (50ml) 溶液に、氷冷下、1M-(ボラン・テトラヒドロフラン錯体)/テトラヒドロフラン溶液 (20ml) を滴下し、3時間攪拌した。水を加え減圧濃縮後、エタノールおよび5N-水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とした後、30分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え有機層を分配後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/アセトン系) で精製し、白色粉末結晶の標題化合物 (2.0g) を得た。(収率; 51%)

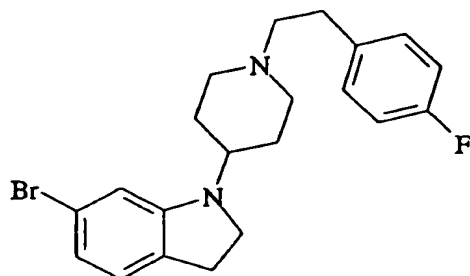
融点: 99-101℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm)

1.74-1.84 (4H, m), 2.10-2.19 (2H, m), 2.58-2.64 (2H, m), 2.78-2.84 (2H, m), 2.89 (2H, t, J=8Hz), 3.10-3.17 (2H, m), 3.28-3.38 (1H, m), 3.43 (2H, t, J=8Hz), 6.47 (1H, d, J=2Hz), 6.69 (1H, dd, J=2, 8Hz), 6.87 (1H, d, J=8Hz), 6.96-7.00 (2H, m), 7.15-7.18 (2H, m).

FAB-Mass: 404 (MH<sup>+</sup>).

実施例101 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ブロモインドリンの合成



6-ブロモインドリン (175g)、1-(4-フルオロフェネチル)-4-ピペリドン (194g)、酢酸 (250ml) およびジクロロエタン (2.5l) の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (298g) を30分間で加え、2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチル (2l)、8N-水酸化ナトリウム水溶液 (1l) および水 (500ml) で希釈した。有機層を分配後、水 (0.5l)、次いで飽和食塩水 (0.5l) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル (500ml) に熱時溶解し、氷水冷却後、析出した結晶を濾取し、標題化合物 (205g) を得た。

(収率：58%)

この粗結晶をヘキサン/酢酸エチル混合溶媒から再結晶し、白色プリズム晶の標題化合物を得た。

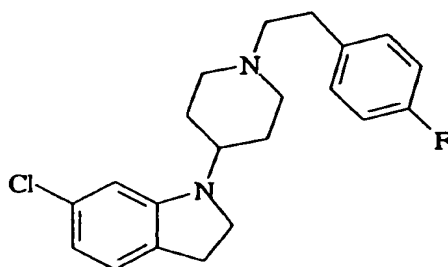
融点：99-101℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

1.74-1.84 (4H, m), 2.10-2.19 (2H, m), 2.58-2.64 (2H, m), 2.78-2.84 (2H, m), 2.89 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.10-3.17 (2H, m), 3.28-3.38 (1H, m), 3.43 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.47 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.69 (1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.96-7.00 (2H, m), 7.15-7.18 (2H, m).

FAB-Mass: 404 (MH $^+$ ).

実施例102 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ク

ロロインドリンの合成

実施例101と同様にし、特公昭40-6347号公報参考例1の方法により合成した1-(4-フルオロフェネチル)-4-(3-クロロフェニル)アミノピペリジン(1.4g)から、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩(380mg)を得た。(収率；25%)

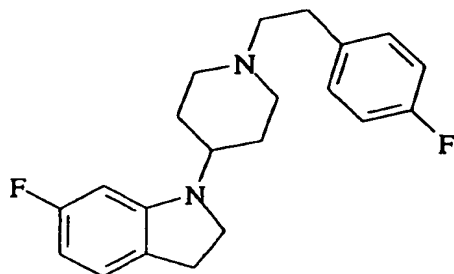
融点(塩酸塩)；236-240℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)；δ(ppm)

1.79-1.90(2H, m), 1.99-2.12(2H, m), 2.87(2H, t, J=8Hz), 3.00-3.13(4H, m), 3.20-3.29(2H, m), 3.36(2H, t, J=8Hz), 3.55-3.63(2H, m), 3.70-3.80(1H, m), 6.52(1H, d, J=8Hz), 6.57(1H, s), 6.97(1H, d, J=8Hz), 7.13-7.20(2H, m), 7.29-7.35(2H, m).

FAB-Mass；359(MH<sup>+</sup>).

実施例103 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-フルオロインドリンの合成



実施例2と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)-6-フルオロインドリン(200mg)および臭化4-フルオロフェネチル(220mg)から、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩(220mg)を得た。(収率；65%)

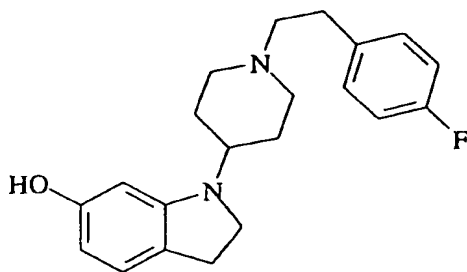
融点(塩酸塩)；214-216℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 81-1. 90 (2H, m) , 1. 95-2. 08 (2H, m) , 2. 85 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 2. 99-3. 10 (4H, m) , 3. 20-3. 29 (2H, m) , 3. 38 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 3. 67-3. 75 (3H, m) , 6. 26 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 6. 39 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 6. 95 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7. 14-7. 19 (2H, m) , 7. 30-7. 34 (2H, m) .

FAB-Mass ; 343 (MH $^+$ ) .

実施例104 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシインドリンの合成





1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メトキシインドリン (1.6g) の濃臭化水素 (40ml) 溶液を、100℃で2時間加熱した。濃水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後 酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/エタノール系) で精製後、常法により塩酸塩とし、かつ色プリズム結晶の標題化合物の塩酸塩 (1.2g) を得た。(収率; 68%)

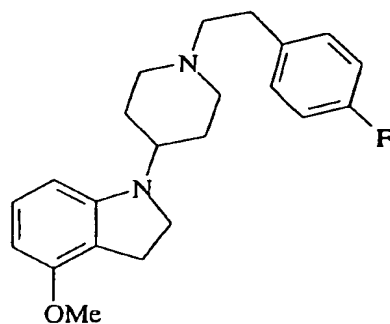
融点 (塩酸塩); 232℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm)

1.81-2.00 (4H, m), 2.73 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 2.97-3.12 (4H, m), 3.21-3.33 (4H, m), 3.59-3.69 (3H, m), 5.93 (1H, s), 5.97 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.75 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.12-7.21 (2H, m), 7.30-7.38 (2H, m), 8.89 (1H, s).

FAB-Mass; 341 (MH $^+$ ).

実施例 105 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-4-メトキシインドリンの合成



4-メトキシインドリン (0.25g)、1-(4-フルオロフェネチル)-4-ピペリドン、酸化白金 (50mg)、酢酸 (1.0ml) およびエタノール (20ml) の混合物を、常温常圧水素気流下で接触還元した。一夜攪拌後、触媒を濾去し減圧濃縮した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルで希釈し、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製後、常法により塩酸塩とし、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (92mg) を得た。（収率：27%）

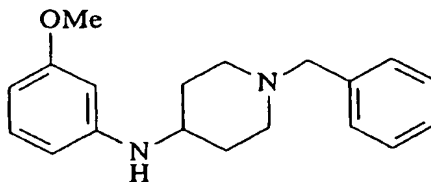
融点（塩酸塩）：195-198℃

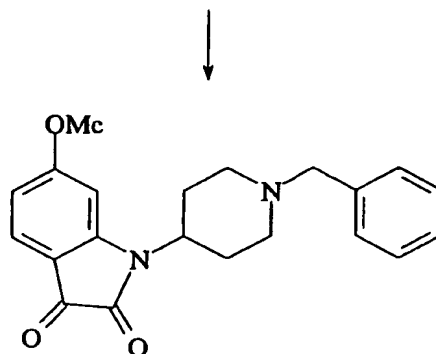
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.81-2.04 (4H, m)、2.79 (2H, t, J=8Hz)、3.00-3.13 (4H, m)、3.21-3.36 (4H, m)、3.59-3.71 (3H, m)、3.72 (3H, s)、6.22 (1H, d, J=8Hz)、6.27 (1H, d, J=8Hz)、6.98 (1H, t, J=8Hz)、7.15-7.20 (2H, m)、7.31-7.35 (2H, m)。

FAB-Mass; 355 (MH<sup>+</sup>)。

実施例106-1 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-メトキシインドリン-2,3-ジオンの合成



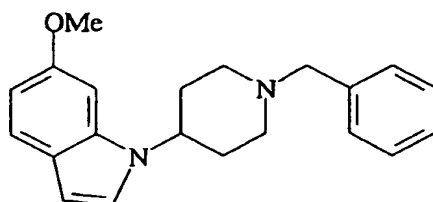


特公昭40-6347号公報参考例1の方法に従い合成した1-ベンジル-4-(3-メトキシフェニル)アミノピペリジン(1.88g)をエーテル(38ml)に溶解し、塩化オキサリル(1.62g)を室温で30分かけて滴下し、その後3.5時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、減圧濃縮した。塩化アルミニウム(5.9g)の塩化メチレン(20ml)懸濁液に濃縮残渣の塩化メチレン(100ml)溶液を0℃で30分かけて滴下した。滴下終了後、さらに室温で1.5時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷に注ぎ、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、析出物をろ取した。ろ液を塩化メチレンで抽出し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製して、1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-メトキシインドリン-2,3-ジオン(1.63g)を得た。(収率; 73%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

1.69-1.76 (2H, m), 2.12 (2H, br-t), 2.42 (2H, dq,  $J=12.0, 4.0\text{Hz}$ ), 3.03 (2H, br-d), 3.55 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.08-4.18 (1H, m), 6.54 (1H, dd,  $J=8.4, 1.6\text{Hz}$ ), 6.66 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.24-7.36 (5H, m), 7.59 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

実施例106-2 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-メトキシインドールの合成

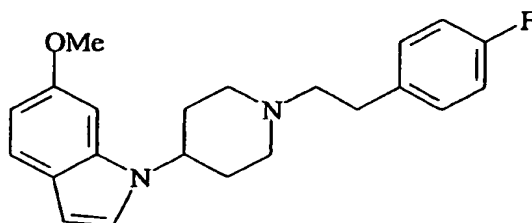


1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-メトキシインドリン-2,3-ジオン (110mg) のテトラヒドロフラン (2ml) 溶液に 2M-ジボラン・ジメチルスルフィド錯体のテトラヒドロフラン溶液 (0.47ml) を加え、1時間攪拌した後、4.5時間加熱還流した。反応終了後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をピリジンに溶解し4.5時間攪拌した。ピリジンを留去し、酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製して、1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-メトキシインドール (28mg) を得た。（収率；28%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

2.02-2.12 (4H, m), 2.17-2.27 (2H, m), 3.07 (2H, br-d), 3.60 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.09-4.18 (1H, m), 6.44 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 6.82 (1H, br-d), 7.13 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.25-7.37 (5H, m), 7.49 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

実施例106-3 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メトキシインドールの合成



1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-メトキシインドール (24mg) のトルエン (2ml) 溶液にクロロギ酸 1-クロロエチル (32mg) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をメタノールに溶解し 9 時間加熱還流した。反応終了後、メタノールを留去し、残渣をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、臭化 2-(4-フルオロフェニル) エチル (19mg) を加え 60℃ で 11 時間攪拌した。反応終了後、食塩水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/アセトン系) で精製して、標題化合物 (7mg) を得た。(収率 ; 27%)

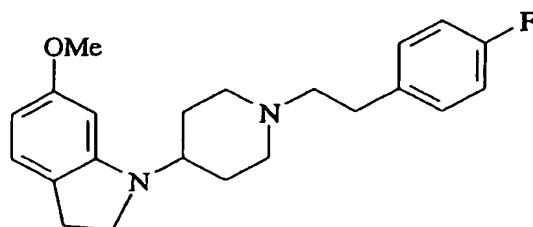
融点 ; 230℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm)

2.06-2.14 (4H, m), 2.25-2.33 (2H, m), 2.67 (2H, dd, J=9.2, 10.8Hz), 2.83 (2H, dd, J=10.8, 9.2Hz), 3.20 (2H, br-d, J=11.6Hz), 3.88 (3H, s), 4.12-4.21 (1H, m), 6.45 (1H, d, J=3.2Hz), 6.79 (1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 6.83 (1H, d, J=2.0Hz), 6.99 (2H, t, J=12.4Hz), 7.14 (1H, d, J=3.2Hz), 7.18 (2H, dd, J=8.4, 5.6Hz), 7.50 (1H, d, J=8.4Hz).

MS; [M+H]<sup>+</sup>; m/z=353.

実施例106-4 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メトキシインドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メトキシインドール (24mg) のトリフルオロ酢酸 (1ml) 溶液に、0℃で1M-ボラン・テトラヒドロフラン錯体 (0.18ml) を2分間かけて滴下した。その後0℃で30分間攪拌した。反応終了後、水 (0.1ml) を加え、その反応液を減圧濃縮した。残渣を2N-水酸化ナトリウム水溶液に溶かし、10分間室温で攪拌した。その混合物を塩化メチレンで抽出し、有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧濃縮した。残渣をプレパラティブTLCで精製することにより、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メトキシインドリン (10mg) を得た。

(収率 ; 35%)

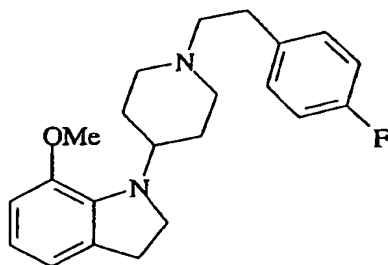
融点 ; 242℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm)

1.75-1.90 (4H, m), 2.10-2.22 (2H, m), 2.58-2.70 (2H, m), 2.80 (2H, dd, J=11.6, 7.2Hz), 2.88 (2H, t, J=8.8Hz), 3.14 (2H, br-d, J=10.8Hz), 3.31-3.82 (1H, m), 3.41 (2H, t, J=8.4Hz), 3.77 (3H, s), 6.00 (1H, d, J=2.0Hz), 6.13 (1H, dd, J=8.0, 2.0Hz), 6.93 (1H, 2H, t, J=8.8Hz), 6.97 (2H, t, J=8.8Hz), 7.16 (2H, dd, J=8.4, 5.6Hz).

MS; [M+H]<sup>+</sup>; m/z=355.

実施例107 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-7-メ  
トキシインドリンの合成



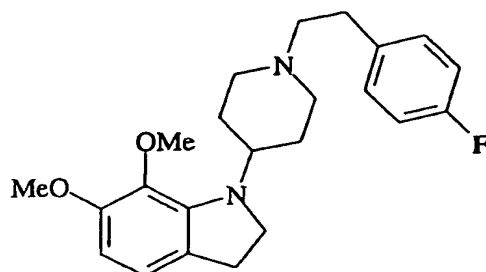
実施例106と同様にし、特公昭40-6347号公報参考例1の方法により合成した1-(4-フルオロフェネチル)-4-(2-メトキシフェニル)アミノピペリジン(3.9g)から、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩(530mg)を得た。(収率; 11%)

融点(塩酸塩); 204-206℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm) 1.72-1.80(2H, m), 1.90-2.40(2H, m), 2.86(2H, t, J=8Hz), 2.95-3.08(4H, m), 3.21-3.34(4H, m), 3.55-3.63(2H, m), 3.73(3H, s), 4.24-4.34(1H, m), 6.60-6.64(1H, m), 6.69-6.74(2H, m), 7.14-7.19(2H, m), 7.28-7.32(2H, m).

FAB-Mass; 355 (MH<sup>+</sup>).

実施例108 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6,7  
-ジメトキシインドリンの合成



実施例106と同様にし、特公昭40-6347号公報参考例1の方法により合成した1-(4-フルオロフェネチル)-4-(2,3-ジメトキシフェニル)アミノピペリジン(8.1g)から、白色粉末結晶の標題化合物のシュウ酸塩(34mg)を得た。(収率；1.7%)

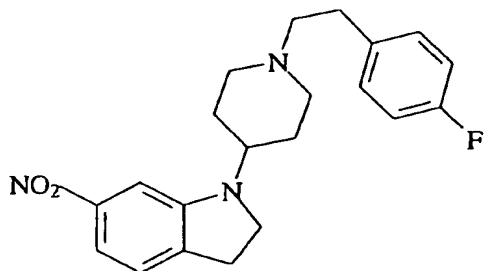
融点(シュウ酸塩)；179-181℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )； $\delta$  (ppm)

1.72-1.86 (4H, m)、2.79 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ )、2.86-2.97 (2H, m)、3.04-3.18 (2H, m)、3.29 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ )、3.40-3.58 (4H, m)、3.64 (3H, s)、3.69 (3H, s)、4.05-4.17 (1H, m)、6.25 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )、6.69 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )、7.13-7.18 (2H, m)、7.28-7.32 (2H, m)。

FAB-Mass；385 (MH $^+$ )。

実施例109 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ニトロインドリンの合成



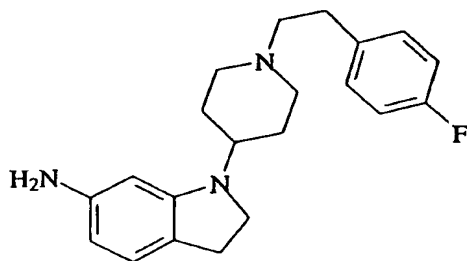


実施例2と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)-6-ニトロインドリン (3.5g) および臭化4-フルオロフェネチル (4.1g) から、淡黄色粉末結晶の標題化合物 (5.1g) を得た。(収率; 81%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

1.71-2.89 (4H, m), 2.09-2.20 (2H, m), 2.55-2.66 (2H, m), 2.76-2.83 (2H, m), 3.03 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.10-3.19 (2H, m), 3.39-3.49 (1H, m), 3.56 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.95-7.00 (2H, m), 7.09 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, s), 7.12-7.21 (2H, m), 7.50 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

実施例110 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノインドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ニトロインドリン (5.1g)、鉄粉 (5.0g)、塩化アンモニウム (10g)、水 (20ml) およびエタノール (100ml) の混合物を、60℃で4時間攪拌した。反応液を濾過後、減圧濃縮し、5N-水酸化ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/エタノール系) で精製し、かっ色粉末結晶の標題化合物 (3.4g) を得た。(収率; 73%)

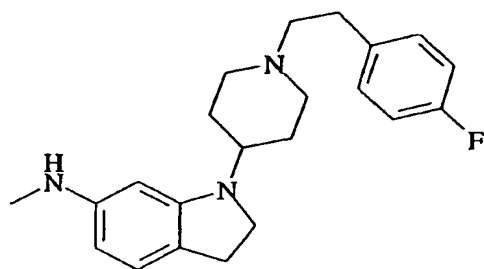
融点：104-106℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.69-1.88 (4H, m), 2.05-2.13 (2H, m), 2.53-2.60 (2H, m), 2.71-2.81 (2H, m), 2.83 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.09-3.13 (2H, m), 3.29-3.35 (1H, m), 3.36 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.50 (2H, br-s), 5.82 (1H, s), 5.98 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.81 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.91-7.00 (2H, m), 7.12-7.20 (2H, m).

FAB-Mass; 340 (MH $^+$ ).

実施例111 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メチルアミノインドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノインドリン (0.3g) およびトリエチルアミン (100mg) の塩化メチレン (5ml) 溶液に、室温にてクロロ炭酸エチル (100mg) を滴下し、30分間撹拌した。減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルと水に分配後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣を水素化アルミニウムリチウム (67mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 懸濁液に加え、1時間加熱還流した。氷水冷却下、反応液に水 (0.14ml)、次いで5N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.42ml)、更に水 (0.14ml) を注意深く滴下し、激しく撹拌した。析出した沈殿を濾去

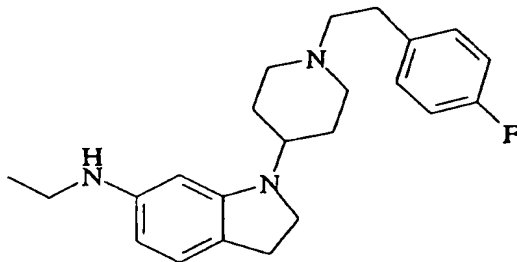
後、濾液を減圧濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製し、常法により塩酸塩とし、かつ色吸湿性のアモルファス状の標題化合物の塩酸塩（220mg）を得た。  
（収率； 64%）

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1. 81-1. 90 (2H, m), 1. 99-2. 13 (2H, m), 2. 82 (3H, s), 2. 90 (2H, t, J=8Hz), 3. 00-3. 12 (4H, m), 3. 20-3. 33 (2H, m), 3. 41 (2H, t, J=8Hz), 3. 59-3. 69 (2H, m), 3. 80-3. 90 (1H, m), 6. 56-6. 62 (2H, m), 7. 09 (1H, d, J=8Hz), 7. 12-7. 20 (2H, m), 7. 29-7. 35 (2H, m).

FAB-Mass; 354 (MH<sup>+</sup>).

実施例112 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-エチルアミノインドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノインドリン（0.3g）、ピリジン（5ml）および無水酢酸（3ml）の混合物を室温で30分攪拌した。減圧濃縮後、水および酢酸エチルを加え有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を水素化アルミニウムリチウム（127mg）のテトラヒドロフラン（5ml）懸濁液に加え、1時間加熱還流した。氷

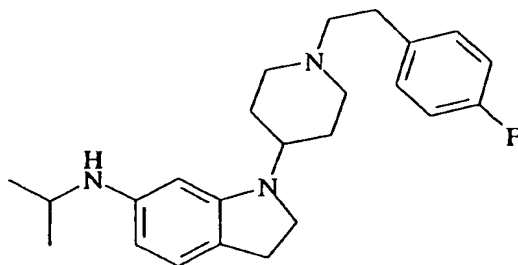
水冷却下、反応液に水 (0.14ml)、次いで5N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.42ml)、更に水 (0.14ml) を注意深く滴下し、激しく攪拌した。析出した沈殿を濾去後、濾液を減圧濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製後、常法により塩酸塩とし、淡かっ色吸湿性アモルファス状の標題化合物の塩酸塩 (210mg) を得た。（収率； 59%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.20 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ) , 1.82-1.91 (2H, m) , 2.01-2.10 (2H, m) , 2.89 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 3.00-3.09 (4H, m) , 3.21-3.32 (4H, m) , 3.39 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 3.60-3.72 (3H, m) , 6.55-6.62 (2H, m) , 7.09 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7.10-7.21 (2H, m) , 7.28-7.33 (2H, m) .

FAB-Mass; 368 (MH $^+$ ) .

実施例113 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-イソプロピルアミノインドリンの合成



実施例101と同様にし、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノインドリン (0.3g)、アセトン (0.075g)、酢酸 (0.23g) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.36g) から、淡かっ色吸湿性アモルファス状の標題化合物の塩酸塩 (240mg) を得た。

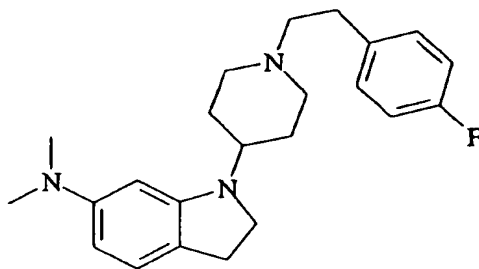
(収率 ; 65%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 23 (6H, d,  $J=7\text{Hz}$ ) , 1. 80-1. 91 (2H, m) , 2. 02-2. 20 (2H, m) , 2. 91 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 3. 00-3. 13 (4H, m) , 3. 20-3. 29 (2H, m) , 3. 40 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 3. 60-3. 71 (4H, m) , 6. 61-6. 69 (2H, m) , 7. 09 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7. 11-7. 20 (2H, m) , 7. 31-7. 39 (2H, m) .

FAB-Mass ; 382 (MH $^+$ ) .

実施例114 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ジメチルアミノインドリンの合成



実施例101と同様にし、6-ジメチルアミノインドリン (0. 6g) 、1-(4-フルオロフェネチル)-4-ピペリドン (0. 98g) 、酢酸 (1. 1g) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1. 2g) から、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (0. 77g) を得た。(収率 ; 52%)

融点 (塩酸塩) ; 205-208℃

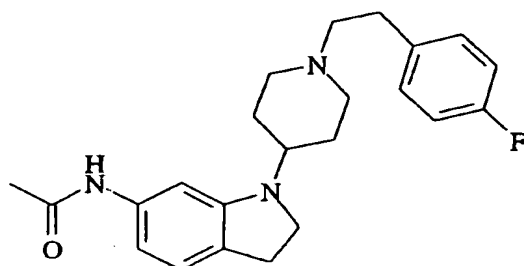
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 81-2. 03 (4H, m) , 2. 71 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 2. 80 (6H, s) , 2. 99-3. 13 (4H, m) , 3. 20-3. 31 (4H, m) , 3. 53-3. 67 (2H, m) , 3. 70-3. 80 (1H, m) , 5. 89-5. 99 (2H, m) , 6. 80 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7. 11-7. 19 (2H, m) , 7. 29-7. 36 (2H, m) .

m).

FAB-Mass; 367 (MH+).

実施例115 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドインドリンの合成



実施例133と同様にし、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノインドリン (1.0g) および無水酢酸 (1ml) から、淡黄色粉末結晶の標題化合物 (450mg) を得た。(収率; 41%)

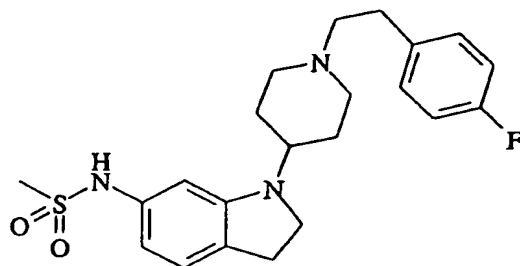
融点; 148-150℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm)

1.80-1.91 (4H, m), 2.15 (3H, s), 2.20-2.35 (2H, m), 2.62-2.75 (2H, m), 2.81-2.97 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=8Hz), 3.13-3.29 (2H, m), 3.39-3.48 (1H, m), 3.42 (2H, t, J=8Hz), 6.44 (1H, d, J=8Hz), 6.93-7.01 (4H, m), 7.16-7.20 (3H, m).

FAB-Mass; 382 (MH+).

実施例116 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メタンシルホニルアミノインドリンの合成



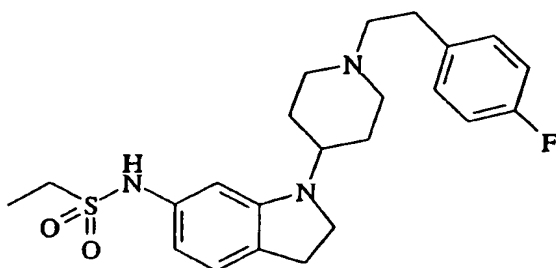
1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノインドリン (0.3 g)、4-ジメチルアミノピリジン (0.1g) およびピリジン (10ml) の混合物に、0℃で塩化メタンスルホニル (0.4g) を滴下し2時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製し、常法により塩酸塩とし、淡黄色吸湿性アモルファス状の標題化合物の塩酸塩 (160mg) を得た。（収率； 40%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 80-2. 03 (4H, m) , 2. 85 (2H, t, J=8Hz) , 2. 89 (3H, s) , 2. 99-3. 17 (4H, m) , 3. 20-3. 43 (5H, m) , 3. 58-3. 69 (2H, m) , 6. 37-6. 40 (2H, m) , 6. 94 (1H, d, J=8Hz) , 7. 15-7. 20 (2H, m) , 7. 30-7. 34 (2H, m) , 9. 33 (1H, s) .

FAB-Mass; 418 (MH $^+$ ) .

実施例117 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-エタンスルホニルアミノインドリンの合成



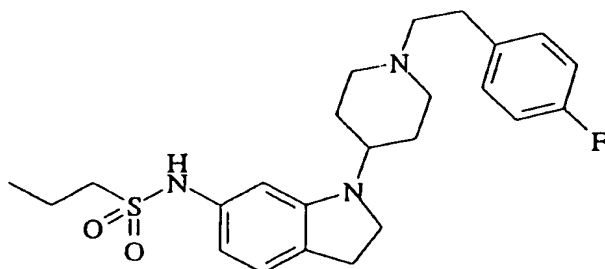
実施例116と同様にし、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノインドリン (0.4g) および塩化エタンスルホニル (0.61g) から、かっ色吸湿性アモルファス状の標題化合物の塩酸塩 (160mg) を得た。(収率 ; 29%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.16 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ) , 1.81-1.89 (2H, m) , 1.94-2.05 (2H, m) , 2.82 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 2.98 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ) , 2.99-3.16 (4H, m) , 3.20-3.29 (2H, m) , 3.31 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 3.35-3.44 (1H, m) , 3.55-3.68 (2H, m) , 6.37-6.39 (2H, m) , 6.93 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7.13-7.19 (2H, m) , 7.29-7.33 (2H, m) , 9.42 (1H, s) .

FAB-Mass ; 432 (MH $^+$ ) .

実施例118 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロパンスルホニルアミノインドリンの合成





実施例116と同様にし、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノインドリン (0.4g) および塩化プロパンスルホニル (0.67g) から、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (210mg) を得た。

(収率 ; 37%)

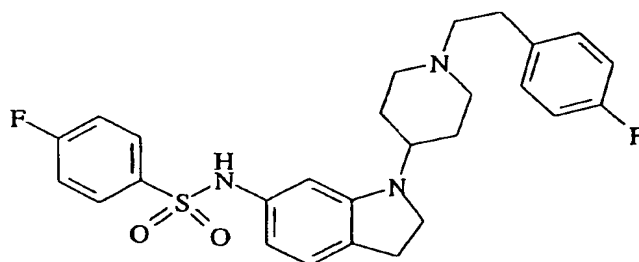
融点 (塩酸塩) ; 166-169℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

0.91 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ) , 1.65 (2H, sextet,  $J=7\text{Hz}$ ) , 1.82-2.04 (4H, m) ,  
2.84 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 2.94 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ) , 3.00-3.16 (4H, m) , 3.22-  
3.43 (5H, m) , 3.59-3.68 (2H, m) , 6.38-6.40 (2H, m) , 6.91 (1H, d,  $J=$   
8Hz) , 7.11-7.20 (2H, m) , 7.30-7.38 (2H, m) , 9.41 (1H, s) ;

FAB-Mass ; 446 (MH $^+$ ) .

実施例119 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)インドリンの合成



実施例101と同様にし、6-(4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)インドリン (0.23g) 、1-(4-フルオロフェネチル)-4-ピペリドン (0.33g) 、酢酸 (0.36g) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.42g) から、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (0.29g) を得た。(収率 ; 68%)

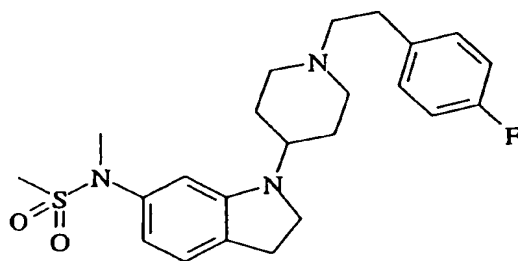
融点 (塩酸塩) : 140-143℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm)

1.69-1.73 (2H, m), 1.83-1.99 (2H, m), 2.75 (2H, t, J=8Hz), 3.01-3.19 (4H, m), 3.20-3.31 (4H, m), 3.51-3.63 (3H, m), 6.12 (1H, d, J=8Hz), 6.28 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8Hz), 7.13-7.21 (2H, m), 7.30-7.41 (4H, m), 7.74-7.79 (2H, m).

FAB-Mass: 498 (MH<sup>+</sup>).

実施例120 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(N-メチルメタンスルホニルアミノ)インドリンの合成



実施例116と同様にし、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メチルアミノインドリン (150mg) および塩化メタンスルホニル (54mg) から、白色プリズム結晶の標題化合物の塩酸塩 (100mg) を得た。(収率; 55%)

融点 (塩酸塩) : 136-139℃

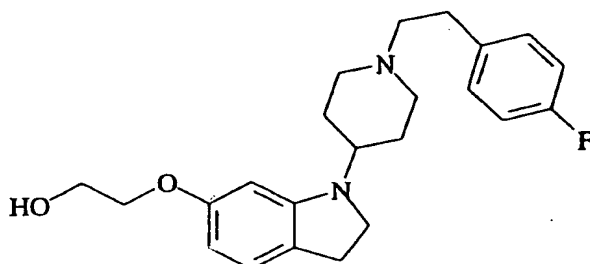
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm)

1.82-1.89 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.83-2.90 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.01-3.14 (4H, m), 3.17 (3H, s), 3.20-3.28 (2H, m), 3.32-3.40 (2H, m), 3.58-3.76 (3H, m), 6.54-6.59 (2H, m), 7.01 (1H, d, J=8Hz),

7. 14-7. 19 (2H, m), 7. 30-7. 34 (2H, m).

FAB-Mass; 432 (MH+).

実施例121 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシインドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシインドリン (0. 8g) のジメチルホルムアミド (30ml) 溶液に、60%-水素化ナトリウム (0. 11g) を添加し、50℃で攪拌した。10分後反応液に臭化 (t-ブチル) ジメチルシロキシエチル (0. 67g) を添加し、更に2時間攪拌した。減圧濃縮後、2N-水酸化ナトリウム水溶液および酢酸エチルで希釈し有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/エタノール系) で精製し、残渣に1M-テトラブチルアンモニウムフルオライド/テトラヒドロフラン溶液 (2. 4ml) およびテトラヒドロフラン (20ml) を加え、室温で3時間攪拌した。2N-水酸化ナトリウム水溶液および酢酸エチルで希釈し有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/エタノール系) で精製し、常法により塩酸塩と

し、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (300mg) を得た。(収率 ; 25%)

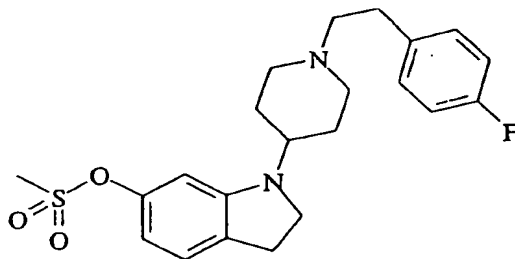
融点 (塩酸塩) ; 235-238℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 84-1. 99 (2H, m) , 2. 79 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 2. 97-3. 14 (4H, m) , 3. 22-3. 34 (4H, m) , 3. 60-3. 77 (5H, m) , 3. 88 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ) , 4. 79 (1H, br-s) , 6. 09 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 6. 12 (1H, s) , 6. 88 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7. 12-7. 20 (2H, m) , 7. 30-7. 38 (2H, m) .

FAB-Mass ; 385 (MH $^+$ ) .

実施例 122 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メタンスルホニルオキシインドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メトキシインドリン (1. 0g) の濃臭化水素 (20ml) 溶液を、100℃で2時間加熱した。濃水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をピリジン (10ml) に溶解し、氷冷下、塩化メタンスルホニル (0. 46g) を滴下し、一夜攪拌した。減圧濃縮後、2 N-水酸化ナトリウム水溶液および酢酸エチルで希釈し有機層を分配

した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン系）で精製後、常法により塩酸塩とし、淡黄色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩（300mg）を得た。（収率； 15 %）

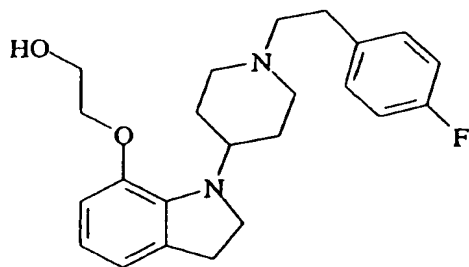
融点（塩酸塩）： 220-223℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm)

1.83-1.92 (2H, m), 1.94-2.06 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=8Hz), 3.00-3.14 (4H, m), 3.21-3.28 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.34-3.44 (2H, m), 3.59-3.66 (2H, m), 3.68-3.78 (1H, m), 6.46-6.48 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=8Hz), 7.15-7.19 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m).

FAB-Mass: 419 (MH<sup>+</sup>).

実施例123 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-7-ヒドロキシエトキシインドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-7-メトキシインドリン (0.3g) の濃臭化水素 (6ml) 溶液を100℃で2時間加熱した。濃水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥

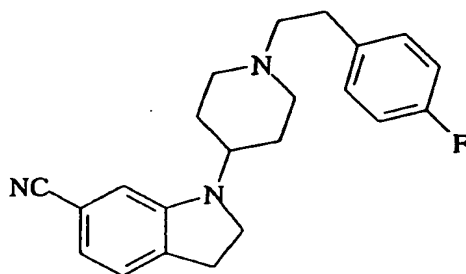
後、減圧濃縮した。残渣をジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、60%-水素化ナトリウム (32mg) を添加し、50℃で撹拌した。30分後反応液に臭化 (t-ブチル) ジメチルシロキシエチル (0.19g) を添加し、更に30分撹拌した。減圧濃縮後、2N-水酸化ナトリウム水溶液および酢酸エチルで希釈し、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール系) で精製し、残渣に1M-テトラブチルアンモニウムフルオライド/テトラヒドロフラン溶液 (0.45ml) およびテトラヒドロフラン (10ml) を加え、室温で一夜撹拌した。2N-水酸化ナトリウム水溶液および酢酸エチルで希釈し、有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール系) で精製し、常法により塩酸塩とし、白色吸湿性アモルファス状の標題化合物の塩酸塩 (80mg) を得た。(収率; 25%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm)

1.79-1.86 (2H, m), 1.95-2.07 (2H, m), 2.91 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 2.95-3.07 (4H, m), 3.20-3.27 (2H, m), 3.30-3.41 (2H, m), 3.56-3.63 (2H, m), 3.74 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.96 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.38-4.47 (1H, m), 6.69-6.80 (3H, m), 7.11-7.21 (2H, m), 7.29-7.35 (2H, m).

FAB-Mass; 385 (MH $^+$ ).

実施例124 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-シアノインドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシイミノメチルインドリン (1.5g) およびトリエチルアミン (1.2ml) の塩化メチレン (1l) 溶液に、-78℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.72ml) を滴下し、室温に昇温した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびクロロホルムを加え有機層を分配し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製し、白色粉末結晶の標題化合物 (1.0g) を得た。(収率; 67%)

この結晶の一部を常法により塩酸塩とし、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩を得た。

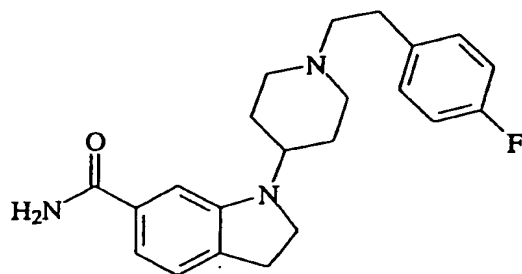
融点 (塩酸塩); 230℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.82-1.91 (2H, m), 1.95-2.09 (2H, m), 2.98 (2H, t, J=8Hz), 3.00-3.13 (4H, m), 3.21-3.30 (2H, m), 3.41 (2H, t, J=8Hz), 3.59-3.68 (2H, m), 3.74-3.83 (1H, m), 6.90 (1H, s), 6.96 (1H, d, J=8Hz), 7.11-7.20 (3H, m), 7.30-7.39 (2H, m), 10.51 (1H, br-s).

FAB-Mass; 350 (MH<sup>+</sup>).

**実施例125** 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルバモイルインドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-シアノイン  
ドリン (1.0 g) の濃硫酸 (11) 溶液を、50℃で2時間加熱した。反応液  
を氷水で希釈後、濃水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし酢酸  
エチルを加え有機層を分配した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マ  
グネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、白色粉末結晶の標題化合物  
(0.81g) を得た。(収率；77%)

この結晶の一部を常法により塩酸塩とし、白色粉末結晶の標題化  
合物の塩酸塩を得た。

融点(塩酸塩)；160-162℃

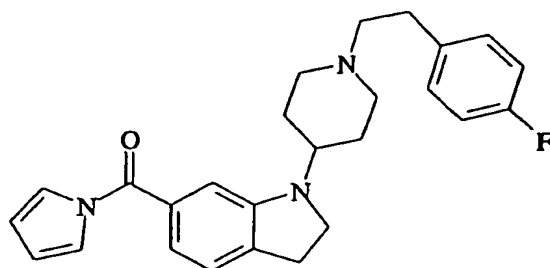
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)；δ (ppm)

1.87-1.95 (2H, m)、1.99-2.13 (2H, m)、2.94 (2H, t, J=8Hz)、3.04-  
3.17 (4H, m)、3.24-3.31 (2H, m)、3.38 (2H, t, J=8Hz)、3.60-3.68 (2H,  
m)、3.73-3.83 (1H, m)、7.01 (1H, s)、7.07 (1H, d, J=8Hz)、7.12 (1H, d,  
J=8Hz)、7.16-7.21 (3H, m)、7.32-7.36 (2H, m)、7.79 (1H, br-s)。

FAB-Mass；368 (MH<sup>+</sup>)。

実施例126 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-  
(1-ピロリルカルボニル)インドリンの合成





1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルバモイルインドリン (0.3g)、1,4-ジクロロ-1,4-ジメトキシブタン (0.7g)、アンバーリストA-21 (0.5g) およびアセトニトリル (10ml) の混合物を、60℃で10時間加熱した。反応液を濾過後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチルを加え有機層を分配した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製し、常法によりシュウ酸塩として、淡黄色粉末結晶の標題化合物のシュウ酸塩 (0.13g) を得た。（収率； 31%）

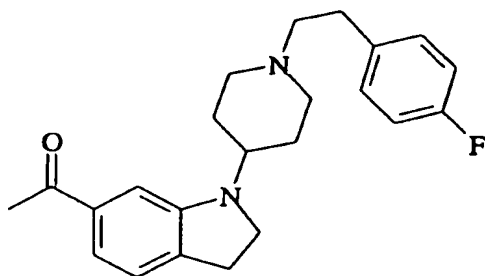
融点（シュウ酸塩）：169-171℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)； δ (ppm)

1.83-1.94 (4H, m), 2.90-2.97 (4H, m), 3.02 (2H, t, J=8Hz), 3.08-3.19 (2H, m), 3.41-3.55 (4H, m), 3.72-3.83 (1H, m), 6.37 (2H, s), 6.80 (1H, s), 6.89 (1H, d, J=8Hz), 7.14-7.21 (3H, m), 7.28-7.34 (4H, m).

FAB-Mass; 418 (MH<sup>+</sup>).

実施例127 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセチルインドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロモインドリン (1.0g) のテトラヒドロフラン溶液 (30ml) に、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 2.5M- (n-ブチルリチウム) / ヘキサン溶液 (1.5ml) を 5 分間で滴下した。10 分後、ジメチルアセトアミド (0.34ml) を加え、室温に昇温後、飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、黄色粉末結晶の標題化合物 (250mg) を得た。(収率; 27%)

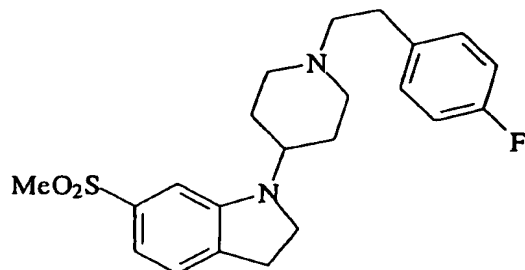
融点;  $90-92^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1.71-1.86 (4H, m), 2.12-2.22 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.57-2.64 (2H, m), 2.77-2.84 (2H, m), 2.99 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.07-3.16 (2H, m), 3.42-3.56 (1H, m), 3.46 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.94-6.99 (3H, m), 7.08 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.14-7.23 (3H, m).

FAB-Mass; 367 (MH+).

実施例 128 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メタンシルホニルインドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロモイン  
ドリン (470mg) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 2.5M-  
(n-ブチルリチウム) / ヘキサン溶液 (0.6ml) を 10 分間で滴下した。  
10 分後、飽和二酸化硫黄 / テトラヒドロフラン (50ml) 溶液を加え、  
室温に昇温した。反応液を減圧濃縮後、残渣にジメチルホルムアミ  
ド (10ml) およびヨウ化メチル (100mg) を加え、室温で一夜攪拌した。  
反応液を減圧濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エ  
チルを加え、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無  
水硫酸マグネシウムで乾燥後、NH-シリカゲルカラムクロマトグラフ  
ィー (ヘキサン / 酢酸エチル系) で精製し、常法により塩酸塩とし  
て、かつ色プリズム結晶の標題化合物の塩酸塩 (20mg) を得た。(収  
率 ; 3.8%)

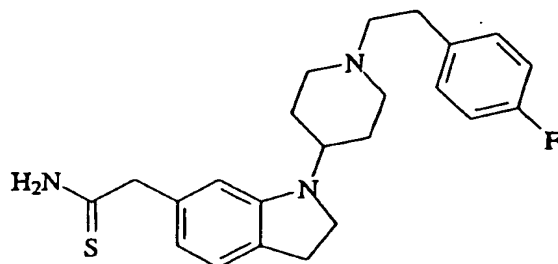
融点 (塩酸塩) :  $228^{\circ}\text{C}$  (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.83-2.09 (4H, m) , 2.98-3.18 (6H, m) , 3.10 (3H, s) , 3.20-3.31 (2H,  
m) , 3.44 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 3.59-3.68 (2H, m) , 3.80-3.93 (1H, m) , 6.91  
(1H, s) , 7.06 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7.14-7.23 (3H, m) , 7.30-7.35 (2H, m) .

FAB-Mass ; 403 (MH $^{+}$ ) .

実施例 129 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-チ

オカルバモイルメチルインドリンの合成

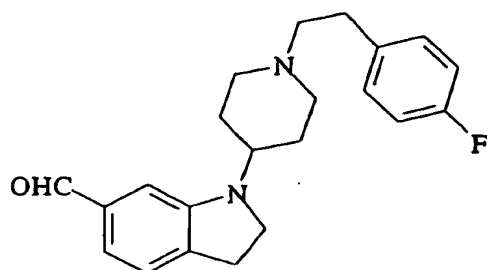
1-[[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルバモイルメチルインドリン (720mg)、五硫化リン (250mg) およびピリジン (20ml) の混合物を1時間加熱還流した。5N-水酸化ナトリウム水溶液および酢酸エチルで希釈後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣を、NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製後、常法により塩酸塩とし、白色吸湿性アモルファス状の標題化合物の塩酸塩 (170mg) を得た。（収率； 21%）

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1. 86-1. 94 (2H, m), 2. 02-2. 15 (2H, m), 2. 86 (2H, t, J=8Hz), 3. 03-3. 16 (4H, m), 3. 22-3. 30 (2H, m), 3. 33 (2H, t, J=8Hz), 3. 60-3. 74 (3H, m), 3. 70 (2H, s), 6. 57 (1H, d, J=8Hz), 6. 61 (1H, s), 6. 95 (1H, d, J=8Hz), 7. 16-7. 21 (2H, m), 7. 32-7. 36 (2H, m), 9. 26 (1H, br-s), 9. 42 (1H, br-s), 10. 60 (1H, br-s).

FAB-Mass; 398 (MH<sup>+</sup>).

実施例130 1-[[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミルインドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロモインドリン (40g) のテトラヒドロフラン (11) 溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 2.5M-(n-ブチルリチウム) / ヘキサン溶液 (50ml) を 10 分間で滴下した。10 分後、ジメチルホルムアミド (11.6ml) を加え、室温に昇温後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (200ml) および酢酸エチル (500ml) を加え、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、粗製の標題化合物 (37.5g) を得た。この一部をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / エタノール系) で精製し、黄色粉末結晶の標題化合物を得た。

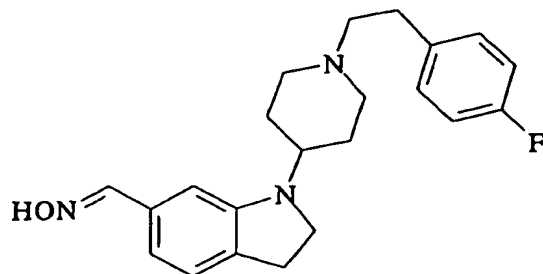
融点；  $109-111^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.78-1.80 (4H, m), 2.10-2.29 (2H, m), 2.59-2.68 (2H, m), 2.79-2.90 (2H, m), 3.03 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.10-3.19 (2H, m), 3.42-3.53 (1H, m), 3.50 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.82 (1H, s), 6.91-7.00 (2H, m), 7.09 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.13-7.19 (3H, m), 9.85 (1H, s).

FAB-Mass; 353 (MH $^{+}$ ).

実施例 131 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシミノメチルインドリンの合成



粗製の1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミルインドリン(35g)、塩化ヒドロキシルアンモニウム(10.4g)および無水酢酸ナトリウム(12.3g)のエタノール(400ml)懸濁液を室温で1日攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチル(500ml)、8N-水酸化ナトリウム水溶液(30ml)、水(100ml)で希釈し、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をトルエン(100ml)/イソプロピルエーテル(100ml)の混合溶媒に熱時溶解し、室温で放冷した。析出した結晶を濾取後、50℃で乾燥し、淡黄色粉末結晶の標題化合物(31g)を得た。(収率；85%)

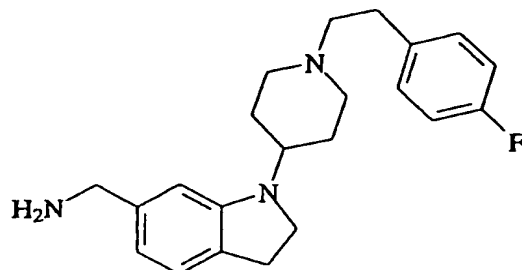
融点；152-154℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )； $\delta$  (ppm)

1.78-1.85 (4H, m), 2.08-2.20 (2H, m), 2.56-2.64 (2H, m), 2.78-2.84 (2H, m), 2.92 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.10-3.19 (2H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.46 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.69 (1H, s), 6.70 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.92-7.00 (2H, m), 7.03 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.15-7.20 (2H, m), 8.06 (1H, s).

FAB-Mass；368 (MH<sup>+</sup>).

実施例132 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドリンの合成



水素化アルミニウムリチウム (8.0g) のテトラヒドロフラン (500ml) 懸濁液に、氷冷撹拌下、1-[[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシイミノメチルインドリン (31g) を少量ずつ添加した後、3時間加熱還流した。氷水冷却下、反応液に水 (8ml)、次いで5N-水酸化ナトリウム水溶液 (24ml)、更に水 (8ml) を注意深く滴下し、激しく撹拌した。析出した沈殿を濾去後、濾液を減圧濃縮し、粗製の標題化合物 (約30g) を得た。この粗製物の一部をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製後、酢酸エチル/イソプロピルエーテル混合溶媒から再結晶し、淡黄色粉末結晶の標題化合物を得た。

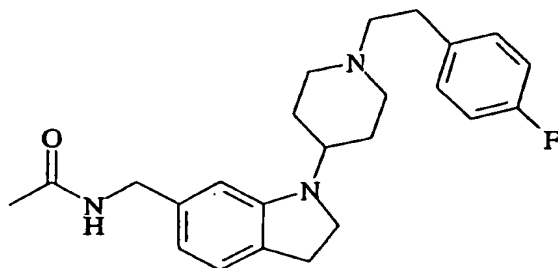
融点：83-85℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

1.52-2.02 (6H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.56-2.63 (2H, m), 2.78-2.83 (2H, m), 2.91 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.10-3.18 (2H, m), 3.37-3.50 (1H, m), 3.41 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.69 (2H, s), 6.39 (1H, s), 6.51 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.93-7.01 (3H, m), 7.12-7.20 (2H, m).

FAB-Mass: 354 (MH $^+$ ).

実施例133 1-[[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドリンの合成



前実施例で得た、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドリン (30g) とトリエチルアミン (9.4g) のアセトニトリル (500ml) 溶液に、氷冷下、塩化アセチル (6.6ml) を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液に5N-水酸化ナトリウム水溶液 (40ml) および水 (500ml) を加え、析出した結晶を濾取した。結晶を水、次いで酢酸エチルで洗浄後、50℃で一夜乾燥し、粗製の標題化合物 (22.8g) を得た。この粗製物を酢酸エチル、次いでエタノールから再結晶し、白色針状結晶の標題化合物 (17.9g) を得た。(収率; 54%)

融点: 160-162℃

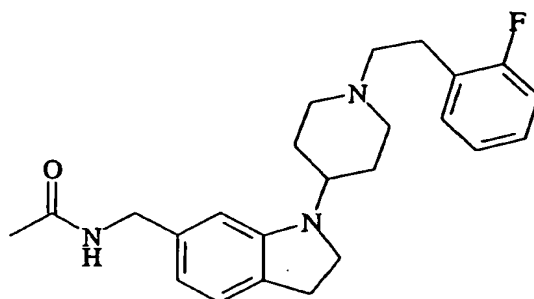
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm)

1.78-1.86 (4H, m), 2.01 (3H, s), 2.12-2.28 (2H, m), 2.58-2.72 (2H, m), 2.76-2.89 (2H, m), 2.93 (2H, t, J=8Hz), 3.08-3.26 (2H, m), 3.35-3.46 (1H, m), 3.42 (2H, t, J=8Hz), 4.33 (2H, d, J=6Hz), 5.69 (1H, br-s), 6.34 (1H, s), 6.51 (1H, d, J=8Hz), 6.95-7.02 (3H, m), 7.14-7.20 (2H, m).

FAB-Mass: 396 (MH<sup>+</sup>).

実施例134 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドリンの合成





実施例2と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)-6-アセトアミドメチルインドリン (250mg) および臭化2-フルオロフェネチル (220mg) から、白色粉末結晶の標題化合物 (190mg) を得た。(収率; 52%)

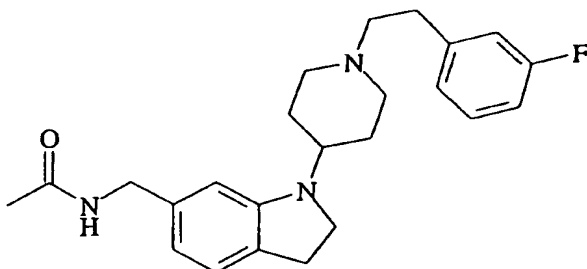
融点; 160-161℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1.51-1.68 (2H, m), 1.81-1.92 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.20-2.40 (2H, m), 2.70-2.89 (4H, m), 2.91 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.01-3.10 (2H, m), 3.40-3.48 (3H, m), 4.32 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.39 (1H, s), 6.51 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.98-7.10 (3H, m), 7.18-7.30 (2H, m).

FAB-Mass; 396 (MH $^+$ ).

実施例135 1-[1-(3-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドリンの合成



実施例2と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)-6-アセトアミドメチルインドリン (250mg) および臭化3-フルオロフェネチル (220mg) から、白色針状結晶の標題化合物 (210mg) を得た。(収率; 58%)

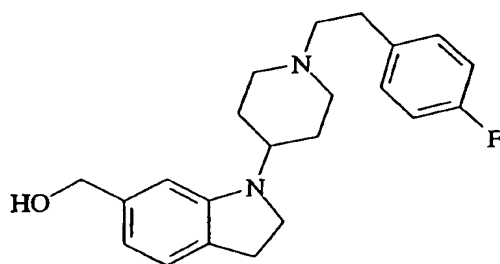
融点; 161-162℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1.51-1.68 (2H, m), 1.80-1.89 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.11-2.37 (4H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 2.91 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.12-3.29 (2H, m), 3.40-3.48 (3H, m), 4.32 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.38 (1H, s), 6.51 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.98-6.98 (2H, m), 7.00-7.05 (2H, m), 7.21-7.30 (1H, m).

FAB-Mass; 396 (MH $^+$ ).

実施例136 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシメチルインドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ブロモインドリン (80g) のテトラヒドロフラン溶液 (2l) に、-78℃で2.5M-(*n*-ブチルリチウム)/ヘキサン溶液 (100ml) を15分間で滴下した。10分後、ジメチルホルムアミド (23.2ml) を加え、室温に昇温後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (400ml) および酢酸エチル (1l) を加え、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾

燥後、減圧濃縮し、残渣にエタノール(240ml)および水素化ホウ素ナトリウム(7.6g)を添加し、室温で1時間攪拌した。反応液に氷水(480ml)を加え、析出した結晶を濾取し、水洗後、50℃で一昼夜風乾し、黄色粉末結晶の標題化合物(約71g)を得た。この粗製物の一部をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール系)で精製後、常法により塩酸塩とし、淡紫色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩を得た。

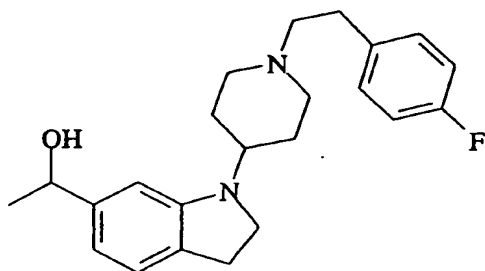
融点(塩酸塩): 190℃(分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm)

1.81-1.90 (2H, m), 1.99-2.11 (2H, m), 2.81-2.90 (2H, m), 3.02-3.13 (4H, m), 3.20-3.29 (2H, m), 3.31 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.68-3.63 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.38 (2H, s), 6.30-6.37 (2H, m), 6.96 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.12-7.20 (2H, m), 7.30-7.36 (2H, m), 10.60 (1H, br-s).

FAB-Mass: 355 (MH $^+$ ).

実施例137 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシエチル)インドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセチルインドリン(0.17g)のエタノール溶液(5 ml)に水素化ホウ素(0.03g)を

添加し、室温で一夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製して、無色油状の標題化合物（150mg）を得た。

（収率；89%）

この油状物のアセトン溶液に、シュウ酸（37mg）を加え、灰色粉末結晶の標題化合物のシュウ酸塩（140mg）を得た。

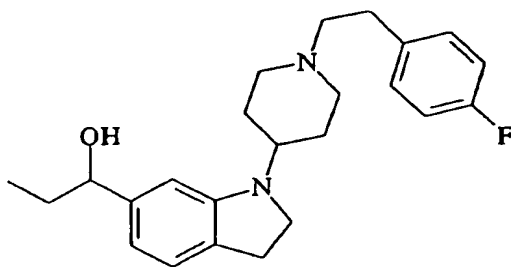
融点（シュウ酸塩）；113-116℃

<sup>1</sup>H-NMR（400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）；δ（ppm）

1.28 (3H, d, J=6Hz), 1.84-2.05 (4H, m), 2.84 (2H, t, J=8Hz), 3.00-3.35 (8H, m), 3.55-3.68 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.61 (1H, q, J=6Hz), 6.52-6.54 (2H, m), 6.94 (1H, d, J=8Hz), 7.16-7.21 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m).

FAB-Mass；369 (MH<sup>+</sup>).

実施例138 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシプロピル)インドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミルインドリン（1.0g）のテトラヒドロフラン（30ml）溶液に、-78℃で3M-エ

チルマグネシウム／エーテル溶液 (1.4ml) を滴下し、室温まで昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製し、無色油状の標題化合物 (710mg) を得た。（収率； 66%）

この油状物 (200mg) のアセトン溶液に、シュウ酸 (47mg) を加え、淡かっ色粉末結晶の標題化合物のシュウ酸塩 (150mg) を得た。

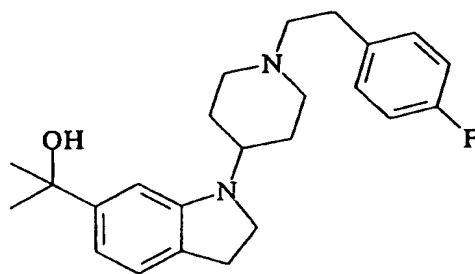
融点 (シュウ酸塩)； 106-108℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)； δ (ppm)

0.80 (3H, t, J=7Hz), 1.50-1.61 (2H, m), 1.80-1.95 (4H, m), 2.85 (2H, t, J=8Hz), 2.95-3.25 (6H, m), 3.31 (2H, t, J=8Hz), 3.51-3.62 (2H, m), 3.66-3.78 (1H, m), 4.32 (1H, t, J=6Hz), 6.49-6.51 (2H, m), 6.94 (1H, d, J=8Hz), 7.16-7.21 (2H, m), 7.31-7.35 (2H, m).

FAB-Mass； 383 (MH<sup>+</sup>).

実施例139 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)インドリンの合成



実施例130と同様にし、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン

-4-イル]-6-プロモインドリン (0.75g)、2.5M-(n-ブチルリチウム)/ヘキサン溶液 (1.1ml) およびアセトン (0.16g) から、淡黄色粉末結晶の標題化合物のシュウ酸塩 (250mg) を得た。(収率 ; 35%)

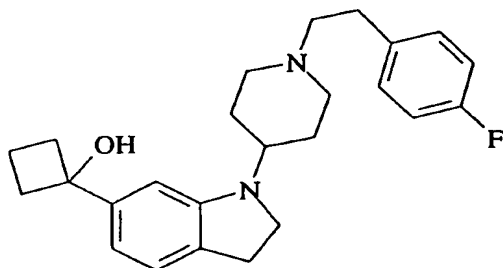
融点 (シュウ酸塩) : 179-182℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.38 (6H, s), 1.81-1.90 (4H, m), 2.83 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 2.91-3.04 (4H, m), 3.11-3.20 (2H, m), 3.30 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.50-3.59 (2H, m), 3.66-3.74 (1H, m), 6.63-6.65 (2H, m), 6.92 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.15-7.20 (2H, m), 7.31-7.35 (2H, m).

FAB-Mass; 383 (MH $^+$ ).

実施例 140 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシシクロブチル)インドリンの合成



実施例 130と同様にし、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロモインドリン (0.5g)、2.5M-(n-ブチルリチウム)/ヘキサン溶液 (0.8ml) およびシクロブタノン (0.14ml) から、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (150mg) を得た。(収率 ; 29%)

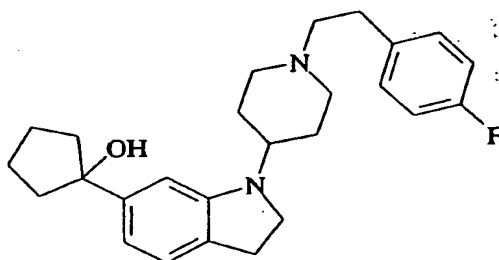
融点 (塩酸塩) : 172-175℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 53-1. 64 (1H, m), 1. 82-1. 94 (3H, m), 1. 96-2. 09 (2H, m), 2. 16-2. 26 (2H, m), 2. 31-2. 40 (2H, m), 2. 87 (2H, t, J=8Hz), 3. 00-3. 44 (9H, m), 3. 60-3. 70 (2H, m), 6. 64 (1H, s), 6. 72 (1H, d, J=8Hz), 6. 99 (1H, d, J=8Hz), 7. 16-7. 22 (2H, m), 7. 32-7. 36 (2H, m).

FAB-Mass; 395 (MH<sup>+</sup>).

実施例 141 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシシクロペンチル)インドリンの合成



実施例 130と同様にし、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロモインドリン (0. 5g)、2. 5M-(n-ブチルリチウム) / ヘキサン溶液 (0. 8ml) およびシクロペンタノン (0. 17ml) から、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (240mg) を得た。(収率; 45%)

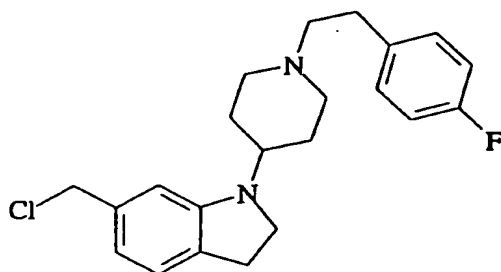
融点 (塩酸塩); 191-194℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1. 64-2. 00 (12H, m), 2. 81 (2H, t, J=8Hz), 2. 96-3. 04 (2H, m), 3. 06-3. 16 (2H, m), 3. 20-3. 31 (2H, m), 3. 34-3. 78 (5H, m), 6. 59 (1H, s), 6. 64 (1H, d, J=8Hz), 6. 90 (1H, d, J=8Hz), 7. 11-7. 19 (2H, m), 7. 30-7. 38 (2H, m).

FAB-Mass; 409 (MH<sup>+</sup>).

実施例142 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-クロロメチルインドリンの合成



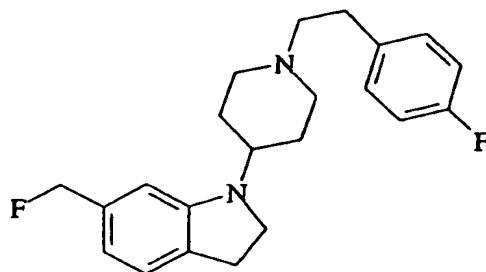
1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシメチルインドリン(約70g)に濃塩酸(280ml)を加え、80℃で1日攪拌した。反応液を氷冷下、濃水酸化ナトリウム水溶液でpH7に中和後、酢酸エチル(200ml)を加え、析出した結晶を濾取した。結晶を酢酸エチル(500ml)および5N-水酸化ナトリウム水溶液(500ml)に溶解し、有機層を分配した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、淡黄色粉末結晶の標題化合物(70g)を得た。(収率；94%)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm)

1.76-1.90(4H, m), 2.10-2.26(2H, m), 2.58-2.70(2H, m), 2.78-2.90(2H, m), 2.94(2H, t, J=8Hz), 3.10-3.24(2H, m), 3.36-3.51(1H, m), 3.43(2H, t, J=8Hz), 4.53(2H, s), 6.40(1H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 6.95-7.02(3H, m), 7.14-7.19(2H, m).

実施例143 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-フルオロメチルインドリンの合成





1-([1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシメチルインドリン (300mg) の塩化メチレン溶液 (10ml) に、 $-78^{\circ}\text{C}$  でジエチルアミノスルファトリフルオリド (DAST, 160mg) を滴下し、1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えて有機層を分配し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製し、常法により塩酸塩とし、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (100mg) を得た。(収率; 30%)

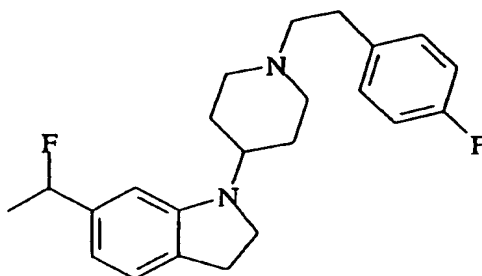
融点(塩酸塩):  $190^{\circ}\text{C}$  (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  (ppm)

1.84-1.93 (2H, m), 2.01-2.14 (2H, m), 2.87-2.95 (2H, m), 3.00-3.16 (4H, m), 3.21-3.30 (4H, m), 3.37 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.59-3.68 (2H, m), 3.73-3.83 (1H, m), 5.28 (2H, d,  $J=22\text{Hz}$ ), 6.60-6.63 (2H, m), 7.05 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.16-7.21 (2H, m), 7.33-7.36 (2H, m), 10.70 (1H, br-s).

FAB-Mass; 357 (MH $^{+}$ ).

**実施例144** 1-([1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-フルオロエチル)インドリンの合成



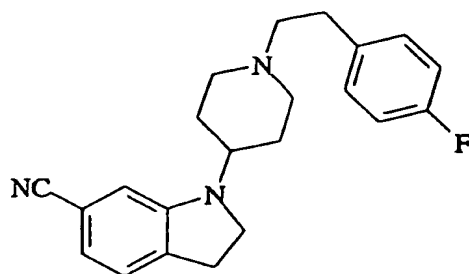
1-([1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシエチル)インドリン(400mg)の塩化メチレン溶液(20ml)に、-78℃でジエチルアミノスルファトリフルオリド(DAST, 220mg)を滴下し、1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびクロロホルムを加え有機層を分配し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製後、常法により塩酸塩とし、白色吸湿性アモルファス状の標題化合物の塩酸塩(100mg)を得た。(収率; 23%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  (ppm)

1.55 (3H, dd,  $J=24.6\text{Hz}$ ), 1.82-1.92 (2H, m), 1.96-2.10 (2H, m),  
2.81-2.93 (2H, m), 3.01-3.18 (4H, m), 3.22-3.49 (4H, m), 3.59-  
3.69 (2H, m), 3.71-3.85 (1H, m), 5.57 (1H, dq,  $J=48.6\text{Hz}$ ), 6.54-  
6.61 (2H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.18-7.21 (2H, m), 7.32-7.40 (2H,  
m).

FAB-Mass; 371 (MH $^+$ ).

実施例145 1-([1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-シアノメチルインドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-クロロメチルインドリン (約70g) に、ジメチルスルホキシド (500ml) およびシアン化ナトリウム (9.8g) を加え、50℃で2時間攪拌した。反応液に氷水 (500ml) を加え激しく攪拌後、析出した結晶を濾取した。結晶を水洗後80℃で風乾し、淡黄色粉末結晶の標題化合物 (67g) を得た。(収率 ; 93%)

この一部をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製後、常法により塩酸塩とし、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩を得た。

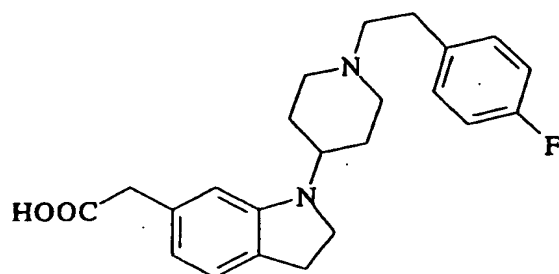
融点 (塩酸塩) ; 211-214℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.83-1.91 (2H, m), 1.99-2.12 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=8Hz), 3.00-3.19 (4H, m), 3.21-3.32 (2H, m), 3.35 (2H, t, J=8Hz), 3.60-3.80 (3H, m), 3.90 (2H, s), 6.49 (1H, s), 6.51 (1H, d, J=8Hz), 7.01 (1H, d, J=8Hz), 7.13-7.21 (2H, m), 7.30-7.40 (2H, m).

FAB-Mass ; 364 (MII<sup>+</sup>).

実施例 146 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-シアノメチルインドリン(約67g)を水(134ml)および濃硫酸(134ml)に溶解し、7時間加熱還流した。氷冷下、濃水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整後、酢酸エチル(300ml)を加え激しく攪拌した。その後、濃塩酸でpH6前後に調整し、析出した結晶を濾取した。結晶を水洗後、50℃で一昼夜風乾し、白色粉末結晶の標題化合物(58g)を得た。(収率；76%)

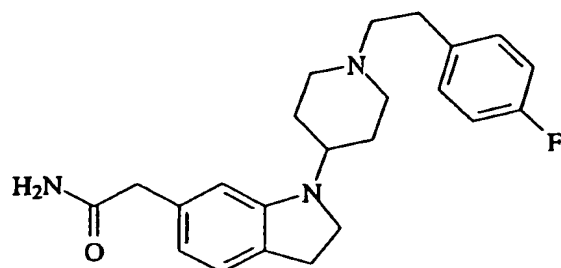
融点；130-132℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)；δ(ppm)

1.53-1.73(4H, m)、2.70-2.90(4H, m)、3.00-3.53(12H, m)、6.31(1H, s)、6.39(1H, d, J=8Hz)、6.90(1H, d, J=8Hz)、7.04-7.15(2H, m)、7.22-7.30(2H, m)。

FAB-Mass；383(MH<sup>+</sup>)。

実施例147 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルバモイルメチルインドリンの合成



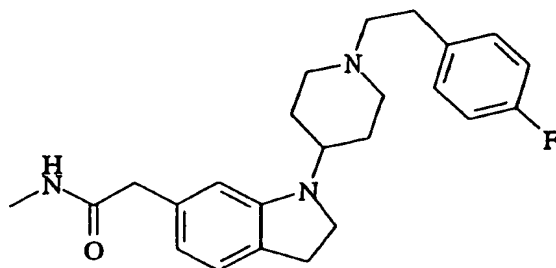
粗製の1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-シアノメチルインドリン (230mg) を濃硫酸 (5ml) に溶解し、一夜攪拌した。反応液を氷水で希釈し、氷冷下、濃水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/エタノール系) で精製後、常法により塩酸塩とし、白色吸湿性アモルファス状の標題化合物の塩酸塩 (200mg) を得た。 (収率 ; 76%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 83-1. 92 (2H, m) , 2. 02-2. 17 (2H, m) , 2. 86 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 3. 00-3. 16 (4H, m) , 3. 21-3. 29 (2H, m) , 3. 34 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 3. 60-4. 10 (5H, m) , 6. 43-6. 51 (2H, m) , 6. 81 (1H, br-s) , 6. 95 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7. 16-7. 21 (2H, m) , 7. 32-7. 39 (3H, m) .

FAB-Mass : 382 (MH $^+$ ) .

実施例 148 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(メチルカルバモイルメチル)インドリンの合成



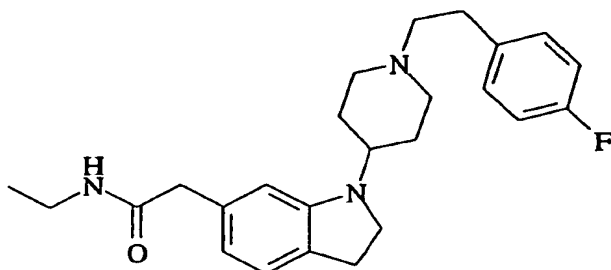
1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン (250mg)、トリエチルアミン (81mg)、ジメチルホルムアミド (6ml) およびテトラヒドロフラン (8ml) の混合溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$  にてクロロ炭酸エチル (87mg) を加え、 $-30^{\circ}\text{C}$  に昇温後、2N-メチルアミン/テトラヒドロフラン溶液 (0.4ml) を加え、室温に昇温し更に30分攪拌した。反応液に、氷水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。有機層を、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/エタノール系) で精製後、常法により塩酸塩とし、白色吸湿性アモルファス状の標題化合物の塩酸塩 (120mg) を得た。(収率; 45%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm)

1.83-1.92 (2H, m), 2.00-2.13 (2H, m), 2.55 (3H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 2.86 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 2.99-3.16 (4H, m), 3.22-3.30 (4H, m), 3.33 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.60-3.76 (3H, m), 6.45-6.50 (2H, m), 6.94 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.16-7.22 (2H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.84 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 10.53 (1H, br-s).

FAB-Mass: 396 (MH<sup>+</sup>).

実施例149 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-

(エチルカルバモイルメチル)インドリンの合成

1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン (2.0g) のジメチルホルムアミド (40ml) 溶液に、氷冷下、1,1'-カルボニルジイミダゾール (1.0g) を加え、2時間攪拌後、塩酸エチルアミン (0.51g) を加え室温に昇温し、更に5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を熱時トルエン (10ml) に溶解し、室温に放冷後析出した結晶を濾取し、白色粉末結晶の標題化合物 (1.3g) を得た。(収率； 56%)

これを常法により塩酸塩とし、アセトンから再結晶して、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩を得た。

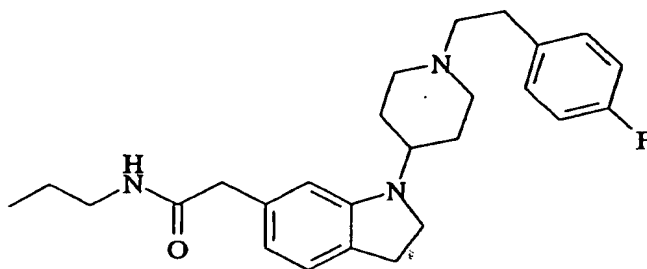
融点(塩酸塩)； 161-164℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)； δ (ppm)

0.99 (3H, t, J=7Hz), 1.83-1.93 (2H, m), 1.96-2.11 (2H, m), 2.85 (2H, t, J=8Hz), 2.98-3.17 (6H, m), 3.23-3.39 (6H, m), 3.61-3.75 (3H, m), 6.41-6.48 (2H, m), 6.93 (1H, d, J=8Hz), 7.15-7.23 (2H, m), 7.30-7.37 (2H, m), 7.92 (1H, br-s).

FAB-Mass: 410 (MH<sup>+</sup>).

実施例150 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(n-プロピルカルバモイルメチル)インドリンの合成



実施例149と同様にして、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン (220mg)、1,1'-カルボニルジイミダゾール (110mg) およびn-プロピルアミン (41mg) から、白色針状結晶の標題化合物 (90mg) を得た。(収率; 37%)

融点: 143-145℃

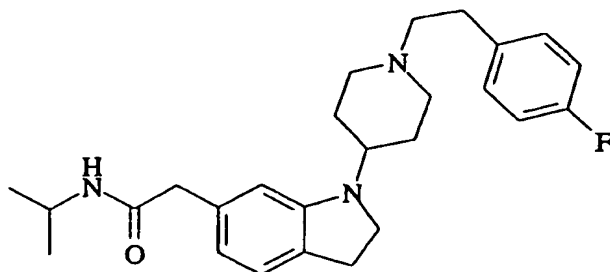
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

0.83 (3H, t, J=7Hz), 1.42 (2H, sextet, J=7Hz), 1.75-1.79 (4H, m),  
2.10-2.30 (2H, m), 2.53-2.71 (2H, m), 2.78-2.90 (2H, m), 2.95 (2H,  
t, J=8Hz), 3.09-3.21 (4H, m), 3.37-3.49 (1H, m), 3.42 (2H, t, J=8Hz),  
3.50 (2H, s), 5.51 (1H, br-s), 6.29 (1H, s), 6.48 (1H, d, J=8Hz),  
6.92-7.01 (3H, m), 7.12-7.20 (2H, m).

FAB-Mass: 424 (MH<sup>+</sup>).

実施例151 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(イソプロピルカルバモイルメチル)インドリンの合成





1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシ  
 メチルインドリン (30g) のジメチルホルムアミド (240ml) 溶液に、氷  
 冷下、1,1'-カルボニルジイミダゾール (15g) を加え、2時間攪拌後、  
 イソプロピルアミン (5.6g) を加え室温に昇温し更に2時間攪拌した。  
 反応液に、氷水 (240ml) および酢酸エチル (300ml) を加え、有機層を  
 分配した。有機層を、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食  
 塩水の順に洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。  
 残渣を熱時酢酸エチル (80ml) に溶解し、室温に放冷後析出した結晶  
 を濾取し、白色粉末結晶の標題化合物 (17.2g) を得た。(収率; 52  
 %)

これを常法により塩酸塩とし、エタノールから再結晶して、白色  
 粉末結晶の標題化合物の塩酸塩を得た。

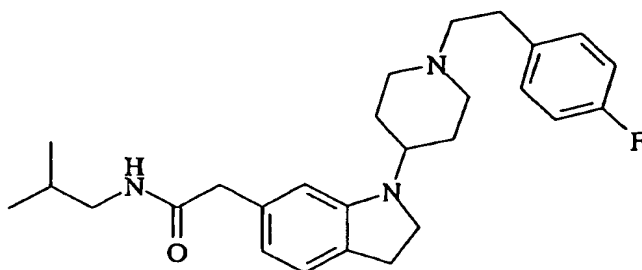
融点 (塩酸塩); 153-155℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.03 (6H, d, J=7Hz), 1.84-1.92 (2H, m), 1.96-2.10 (2H, m), 2.85 (2H,  
 t, J=8Hz), 3.01-3.16 (4H, m), 3.20-3.38 (6H, m), 3.61-3.83 (4H, m),  
 6.42-6.46 (2H, m), 6.93 (1H, d, J=8Hz), 7.16-7.23 (2H, m), 7.31-  
 7.38 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=8Hz).

FAB-Mass; 424 (MH<sup>+</sup>).

実施例152 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(イソブチルカルバモイルメチル)インドリンの合成



実施例151と同様にして、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン (300mg)、1,1'-カルボニルジイミダゾール (150mg) およびイソブチルアミン (69mg) から、白色針末結晶の標題化合物の塩酸塩 (270mg) を得た。(収率 ; 72%)

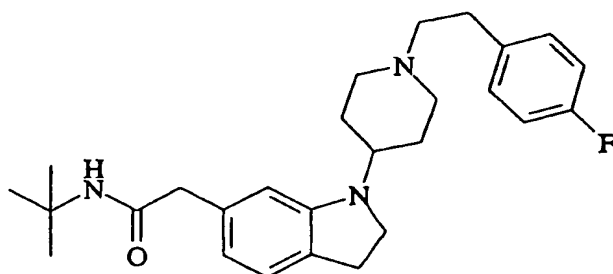
融点(塩酸塩) ; 122-124℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

0.81 (6H, d, J=7Hz) , 1.66 (1H, septet, J=7Hz) , 1.84-1.92 (2H, m) ,  
2.00-2.15 (4H, m) , 2.81-2.90 (4H, m) , 3.02-3.15 (2H, m) , 3.23-  
3.38 (4H, m) , 3.44-3.73 (5H, m) , 6.48-6.53 (2H, m) , 6.95 (1H, d, J=8  
Hz) , 7.17-7.22 (2H, m) , 7.29-7.40 (2H, m) , 7.94 (1H, br-s) .

FAB-Mass ; 438 (MH<sup>+</sup>) .

実施例153 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(i-ブチルカルバモイルメチル)インドリンの合成



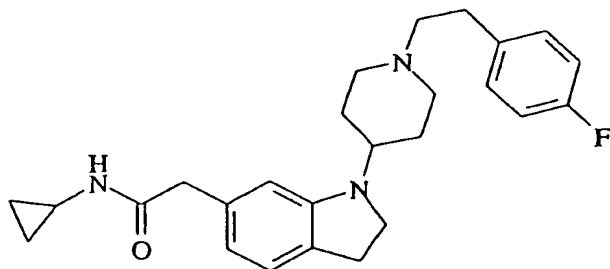
実施例151と同様にして、1-[[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン (250mg)、1,1'-カルボニルジイミダゾール (130mg) および*t*-ブチルアミン (58mg) から、淡かっ  
色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (140mg) を得た。 (収率 ; 45%)  
融点 (塩酸塩) ; 189-192℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1. 24 (9H, s) , 1. 84-1. 92 (2H, m) , 2. 03-2. 16 (2H, m) , 2. 87 (2H, t, J=8  
Hz) , 3. 03-3. 15 (4H, m) , 3. 22-3. 30 (4H, m) , 3. 34 (2H, t, J=8Hz) ,  
3. 58-3. 77 (3H, m) , 6. 47-6. 50 (2H, m) , 6. 95 (1H, d, J=8Hz) , 7. 16-  
7. 21 (2H, m) , 7. 32-7. 36 (2H, m) , 7. 58 (1H, br-s) , 10. 69 (1H, br-s) .

FAB-Mass ; 438 (MH<sup>+</sup>) .

実施例154 1-[[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(シクロプロピルカルバモイルメチル)インドリンの合成



実施例151と同様にして、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン (250mg)、1,1'-カルボニルジイミダゾール (130mg) およびシクロプロピルアミン (45mg) から、白色粉末結晶の標題化合物 (110mg) を得た。(収率; 40%)

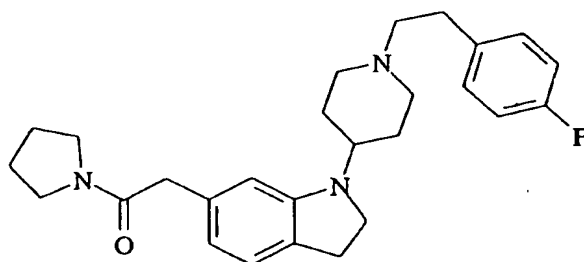
融点: 182-184℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm)

0.36-0.41 (2H, m), 0.69-0.74 (2H, m), 1.75-1.90 (4H, m), 2.10-2.30 (2H, m), 2.60-2.71 (3H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 2.94 (2H, t, J=8 Hz), 3.10-3.25 (2H, m), 3.35-3.48 (5H, m), 5.60 (1H, br-s), 6.26 (1H, s), 6.42 (1H, d, J=8Hz), 6.96-7.01 (3H, m), 7.15-7.20 (2H, m).

FAB-Mass; 422 (MH<sup>+</sup>).

実施例155 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(テトラメチレンカルバモイルメチル)インドリンの合成



実施例151と同様にして、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン (360mg)、1,1'-カルボニルジイミダゾール (160mg) およびピロリジン (70mg) から、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (280mg) を得た。(収率; 60%)

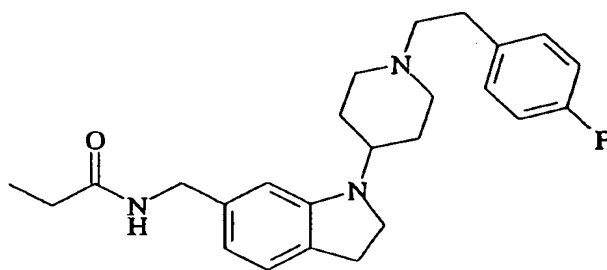
融点(塩酸塩); 159-161℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

1. 90-2. 04 (8H, m), 2. 86 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3. 00-3. 19 (4H, m), 3. 21-3. 39 (6H, m), 3. 42 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3. 61-3. 76 (3H, m), 6. 41 (1H, s), 6. 43 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6. 94 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7. 17-7. 22 (2H, m), 7. 30-7. 37 (2H, m).

FAB-Mass: 436 (MH $^+$ ).

実施例156 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロピオニルアミノメチルインドリンの合成



実施例133と同様にして、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドリン (200mg)、トリエチルアミン (69mg) および塩化プロピオニル (63mg) から、淡かつ色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (88mg) を得た。(収率; 35%)

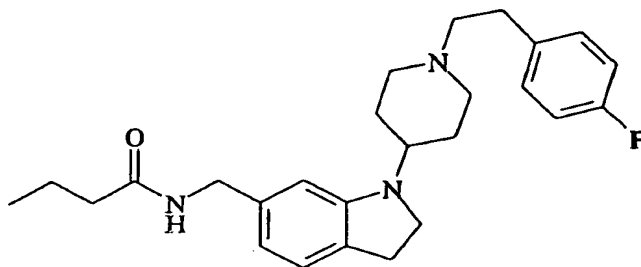
融点(塩酸塩): 157℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

0. 99 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1. 82-2. 10 (4H, m), 2. 10 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 2. 84 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 2. 92-3. 14 (4H, m), 3. 21-3. 35 (4H, m), 3. 59-3. 73 (3H, m), 4. 12 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 6. 41 (1H, s), 6. 44 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6. 94 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7. 15-7. 20 (2H, m), 7. 30-7. 35 (2H, m), 8. 12 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ).

FAB-Mass; 410 (MH<sup>+</sup>).

実施例157 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(n-ブチリル)アミノメチルインドリンの合成



実施例133と同様にして、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドリン (200mg)、トリエチルアミン (69 mg) および塩化n-ブチリル (72mg) から、淡黄色針結晶の標題化合物 (110mg) を得た。(収率; 46%)

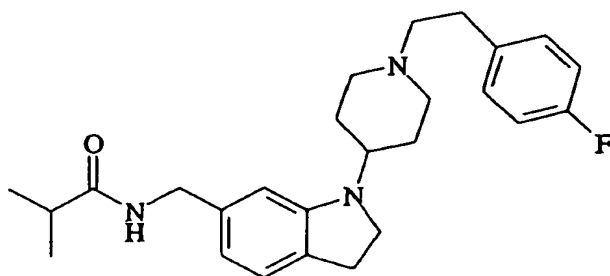
融点: 153-155℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

0.96 (3H, t, J=7Hz), 1.68 (2H, sextet, J=7Hz), 1.75-1.83 (4H, m),  
2.10-2.22 (2H, m), 2.17 (2H, q, J=7Hz), 2.55-2.70 (2H, m), 2.74-  
2.90 (2H, m), 2.93 (2H, t, J=8Hz), 3.05-3.20 (2H, m), 3.35-3.45 (1H,  
m), 3.42 (2H, t, J=8Hz), 4.34 (2H, d, J=6Hz), 6.33 (1H, s), 6.50 (1H,  
d, J=8Hz), 6.95-7.00 (3H, m), 7.10-7.19 (2H, m).

FAB-Mass; 424 (MH<sup>+</sup>).

実施例158 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-イソブチリルアミノメチルインドリンの合成



実施例133と同様にして、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドリン (300mg)、トリエチルアミン (80mg) および塩化イソブチリル (90mg) から、白色針状結晶の標題化合物 (200mg) を得た。(収率; 58%)

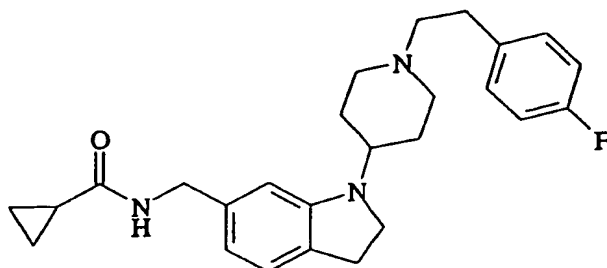
融点: 163-165℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

1. 17 (6H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1. 51-1. 66 (2H, m), 1. 75-1. 87 (2H, m), 2. 10-2. 25 (2H, m), 2. 36 (1H, septet,  $J=7\text{Hz}$ ), 2. 56-2. 72 (2H, m), 2. 75-2. 95 (2H, m), 2. 93 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3. 08-3. 25 (2H, m), 3. 35-3. 45 (1H, m), 3. 42 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 4. 34 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 6. 33 (1H, s), 6. 50 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6. 96-7. 01 (3H, m), 7. 15-7. 19 (2H, m).

FAB-Mass; 424 (MH $^+$ ).

実施例 159 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-シクロプロパンカルボキサミドメチルインドリンの合成



実施例133と同様にして、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドリン (250mg) および塩化シクロプロパンカルボニル (81mg) から、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (100mg) を得た。(収率； 31%)

融点； 143-146℃

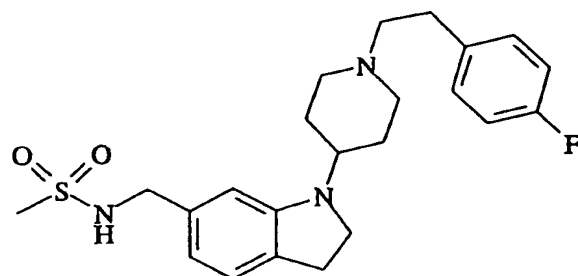
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

0.60-0.69 (4H, m), 1.55-1.63 (1H, m), 1.83-1.90 (2H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 3.02-3.16 (4H, m), 3.22-3.30 (2H, m), 3.31 (2H, t, J=8Hz), 3.60-3.79 (3H, m), 4.16 (2H, d, J=6Hz), 6.47 (1H, s), 6.48 (1H, d, J=8Hz), 6.98 (1H, d, J=8Hz), 7.16-7.21 (2H, m), 7.32-7.38 (2H, m), 8.43 (1H, d, J=6Hz).

FAB-Mass; 422 (MH<sup>+</sup>).

実施例160 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メチルスルホニルアミノメチルインドリンの合成





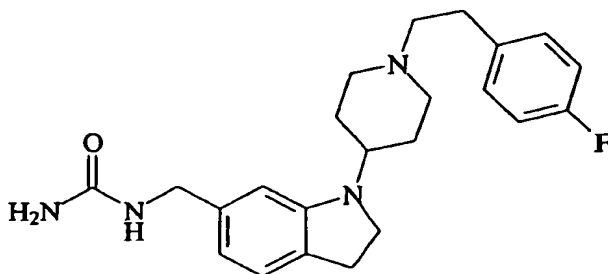
1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドリン (200mg) のピリジン (20ml) 溶液に、氷冷下、塩化メタンスルホニル (78mg) を滴下し、30分攪拌した。減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルと水に分配後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/エタノール系) で精製した。その後、常法により塩酸塩とし、白色吸湿性アモルファス状の標題化合物の塩酸塩 (160mg) を得た。(収率 ; 60%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 81-1. 91 (2H, m) , 2. 00-2. 12 (2H, m) , 2. 78 (3H, s) , 2. 82-2. 90 (2H, m) , 2. 97-3. 15 (4H, m) , 3. 19-3. 30 (2H, m) , 3. 33 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 3. 58-3. 75 (3H, m) , 4. 02 (2H, s) , 6. 53 (1H, s) , 6. 55 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 6. 98 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7. 14-7. 19 (2H, m) , 7. 30-7. 34 (2H, m) , 7. 42 (1H, br-s) , 10. 70 (1H, br-s) .

FAB-Mass ; 432 (MH $^+$ ) .

実施例 161 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ウレイドメチルインドリンの合成



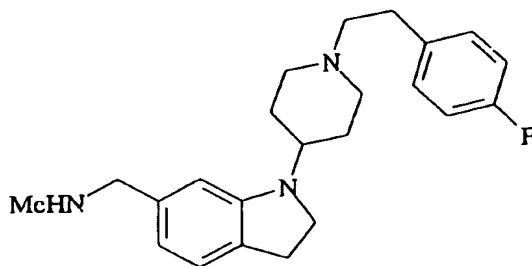
1-([1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドリン (300mg) およびニトロ尿素 (90mg) のメタノール (10ml) 溶液を、3時間加熱還流した。減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルから結晶化した。結晶をエタノールに溶解後塩酸塩とし、灰色吸湿性アモルファス状の標題化合物の塩酸塩 (260mg) を得た。(収率; 71%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  (ppm)

1. 83-2. 02 (4H, m), 2. 84 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 2. 98-3. 16 (4H, m), 3. 20-3. 74 (7H, m), 4. 04 (2H, br-s), 6. 42 (1H, s), 6. 45 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6. 94 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7. 15-7. 20 (2H, m), 7. 31-7. 34 (2H, m).

FAB-Mass: 397 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例162 1-([1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-N-メチルアミノメチルインドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドリン (800mg) およびトリエチルアミン (290mg) の塩化メチレン (20ml) 溶液に、室温下、クロロ炭酸エチル (300mg) を滴下し、90分攪拌した。減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルと水に分配後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣を水素化アルミニウムリチウム (260mg) のテトラヒドロフラン (20ml) 懸濁液に加え、1時間加熱還流した。氷水冷却下、反応液に水 (0.26ml)、次いで5N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.78ml)、更に水 (0.26ml) を注意深く滴下し、激しく攪拌した。析出した沈殿を濾去後、濾液を減圧濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/エタノール系) で精製し、油状の標題化合物 (700mg) を得た。(収率; 83%)

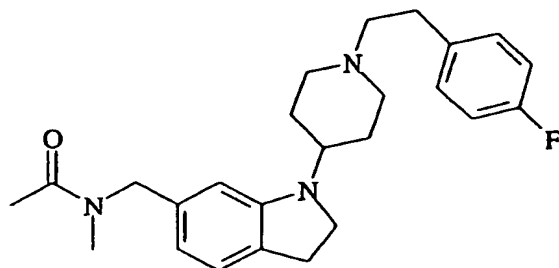
その一部を常法により塩酸塩とし、暗赤色吸湿性アモルファス状の標題化合物の塩酸塩を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.90-1.98 (2H, m), 2.06-2.20 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.89 (2H, t, J=8 Hz), 2.99-3.12 (4H, m), 3.22-3.31 (2H, m), 3.35 (2H, t, J=8Hz), 3.58-3.68 (3H, m), 3.95 (2H, br-s), 6.64 (1H, d, J=8Hz), 6.87 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=8Hz), 7.10-7.19 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m), 9.22 (2H, br-s), 10.79 (1H, br-s).

FAB-Mass; 368 (MH<sup>+</sup>).

実施例163 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-N-メチルアセトアミドメチルインドリンの合成



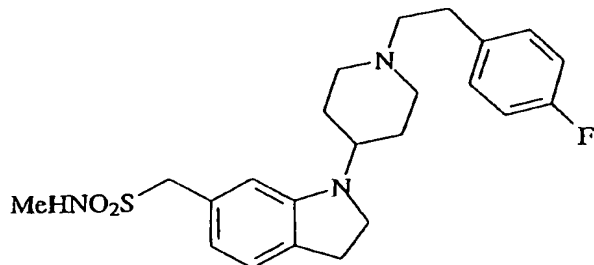
実施例133と同様にし、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-N-メチルアミノメチルインドリン(540mg)、トリエチルアミン(200mg)および塩化アセチル(150mg)から、白色吸湿性アモルファス状の標題化合物の塩酸塩(330mg)を得た。(収率; 50%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm)

1. 81-1. 89 (2H, m), 1. 92-2. 06 (2H, m), 2. 02 (3H, s), 2. 75 (1. 5H, s),  
2. 85 (1. 5H, s), 2. 80-2. 90 (2H, m), 3. 00-3. 14 (4H, m), 3. 21-3. 36  
(4H, m), 3. 58-3. 73 (3H, m), 4. 35 (1H, s), 4. 40 (1H, s), 6. 32 (0. 5H, s),  
6. 36 (0. 5H, s), 6. 37 (0. 5H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6. 40 (0. 5H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6. 95  
(0. 5H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6. 99 (0. 5H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7. 14-7. 19 (2H, m), 7. 30-  
7. 34 (2H, m).

FAB-Mass: 410 (MH $^+$ ).

実施例164 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(N-メチルスルファモイルメチル)インドリンの合成



実施例1と同様にし、6-(N-メチルスルファモイルメチル)インドリン(100mg)、1-(4-フルオロフェネチル)-4-ピペリドン(150mg)、酢酸(120mg)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(140mg)から、白色プリズム晶の標題化合物(100mg)を得た。(収率； 53%)

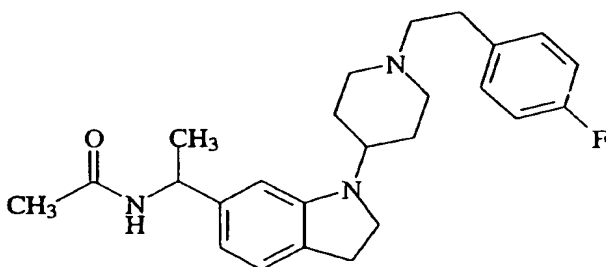
融点； 162-164℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 70-1. 89 (4H, m) , 2. 07-2. 20 (2H, m) , 2. 55-2. 64 (2H, m) , 2. 71 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ) , 2. 75-2. 86 (2H, m) , 2. 95 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 3. 08-3. 15 (2H, m) , 3. 37-3. 50 (3H, m) , 4. 10-4. 30 (1H, m) , 4. 18 (2H, s) , 6. 43 (1H, s) , 6. 54 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 6. 91-7. 03 (3H, m) , 7. 11-7. 20 (2H, m) .

FAB-Mass; 432 (MH $^+$ ) .

実施例165 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-アセトアミドエチル)インドリンの合成



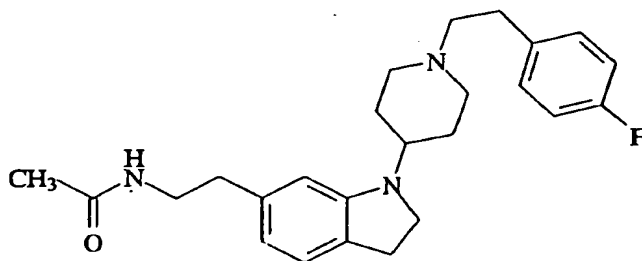
実施例90と同様にし、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシエチル)インドリン(300mg)から、淡黄色吸湿性アモルファス状の標題化合物の塩酸塩(80mg)を得た。(収率； 22%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 29 (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ )、1. 82 (3H, s)、1. 83-1. 93 (2H, m)、2. 00-2. 15 (2H, m)、2. 84 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ )、3. 01-3. 15 (4H, m)、3. 20-3. 35 (2H, m)、3. 32 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ )、3. 60-3. 77 (3H, m)、4. 80 (1H, quintet,  $J=7\text{Hz}$ )、6. 51-6. 53 (2H, m)、6. 95 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )、7. 17-7. 21 (2H, m)、7. 32-7. 37 (2H, m)、8. 19 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) .

FAB-Mass: 410 (MH<sup>+</sup>) .

実施例166 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドエチルインドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-シアノメチルインドリン (0. 25g)、酸化白金 (50mg)、5N-塩酸 (1. 0ml) およびメタノール (20ml) の混合物を、3気圧の水素気流下で接触還元した。4時間後触媒を濾去し減圧濃縮後、残渣に5N-水酸化ナトリウム水溶液 (10ml)、塩化アセチル (0. 2ml) および塩化メチレン (20ml) を加え、1時間激しく攪拌した。水およびクロロホルムで希釈し、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製後、常法によりシュウ酸塩とし、かつ色吸湿性アモルファス状の標題化合物のシュウ酸塩 (90mg) を得た。(収率

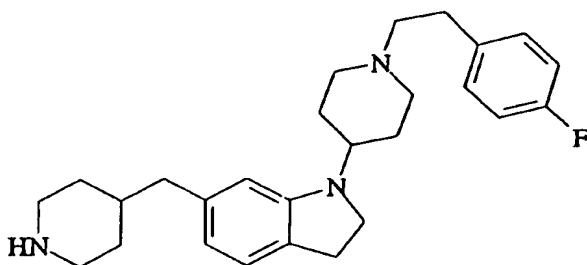
; 26%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.80-1.94 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.58 (2H, t, J=7Hz), 2.84 (2H, t, J=8Hz), 2.93-3.07 (4H, m), 3.15-3.24 (4H, m), 3.31 (2H, t, J=8Hz), 3.51-3.59 (2H, m), 3.64-3.74 (1H, m), 6.36 (1H, s), 6.39 (1H, d, J=8Hz), 7.15-7.21 (2H, m), 7.31-7.39 (2H, m), 7.88 (1H, t, J=6Hz).

FAB-Mass; 410 (MH<sup>+</sup>).

実施例167 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[(ピペリジン-4-イル)メチル]インドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1'-ヒドロキシ-4-ピリジルメチル)インドリン (1.2g)、10%-パラジウム炭素 (600mg)、5N-塩酸 (2.9ml) およびエタノール (30ml) の混合物を、3気圧の水素気流下で接触還元した。7時間後、酸化白金 (150mg) を添加し、更に2時間接触還元した。触媒を濾去し減圧濃縮後、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルで希釈し、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル系) で精製し、常法により塩酸塩として、白色粉末

結晶の標題化合物の塩酸塩 (510mg) を得た。 (収率 ; 33%)

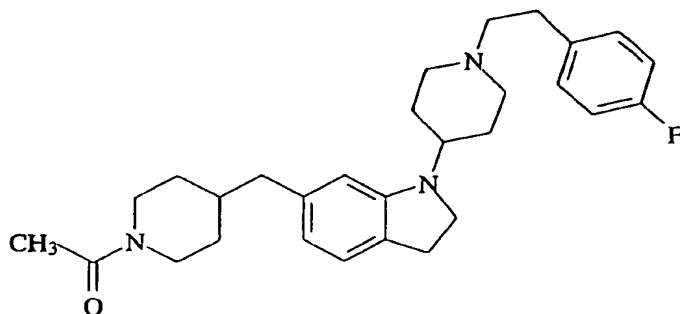
融点 (塩酸塩) : 162-165℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm)

1. 27-1. 40 (2H, m) , 1. 65-1. 91 (5H, m) , 2. 03-2. 17 (2H, m) , 2. 38-  
2. 44 (2H, m) , 2. 51-2. 84 (2H, m) , 2. 84 (2H, t, J=8Hz) , 3. 01-3. 45 (10  
H, m) , 3. 59-3. 76 (3H, m) , 3. 36-3. 39 (2H, m) , 6. 93 (1H, d, J=8Hz) ,  
7. 16-7. 21 (2H, m) , 7. 32-7. 36 (2H, m) , 8. 68 (1H, br-s) , 8. 85 (1H, br  
-s) , 10. 79 (1H, br-s) .

FAB-Mass : 422 (MH<sup>+</sup>) .

実施例 168 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-  
[(1-アセチルピペリジン-4-イル)メチル]インドリンの合成



実施例133と同様にし、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン  
-4-イル]-6-[(ピペリジン-4-イル)メチル]インドリン (100mg) および  
塩化アセチル (0.1ml) から、淡黄色吸湿性アモルファス状の標題化合  
物の塩酸塩 (50mg) を得た。 (収率 ; 45%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm)

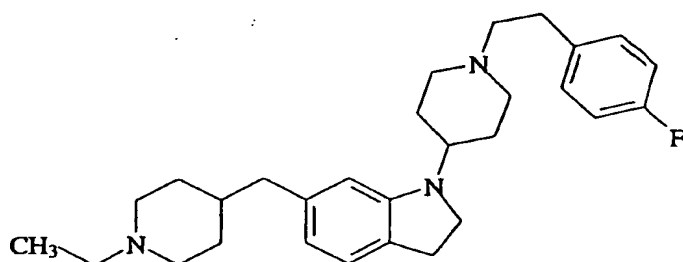
0. 87-1. 12 (2H, m) , 1. 50-1. 78 (3H, m) , 1. 82-1. 91 (2H, m) , 1. 96 (3H,



s), 2.00-2.16 (2H, m), 2.36-2.45 (2H, m), 2.81-2.98 (4H, m), 3.00-3.16 (4H, m), 3.20-3.38 (4H, m), 3.57-3.80 (4H, m), 4.26-4.36 (1H, m), 6.40-6.42 (2H, m), 6.94 (1H, d, J=8Hz), 7.16-7.21 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m).

FAB-Mass; 464 (MH<sup>+</sup>).

実施例169 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-(1-エチルピペリジン-4-イル)メチル]インドリンの合成



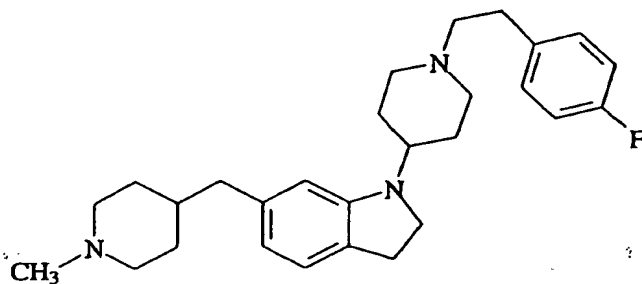
実施例2と同様にし、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[(ピペリジン-4-イル)メチル]インドリン(190mg)およびヨウ化エチル(84mg)から、淡かつ色吸湿性アモルファス状の標題化合物の塩酸塩(50mg)を得た。(収率; 21%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.22 (3H, t, J=7Hz), 1.43-1.56 (2H, m), 1.68-1.70 (5H, m), 2.04-2.19 (2H, m), 2.38-2.45 (2H, m), 2.69-2.83 (2H, m), 2.85 (2H, t, J=8Hz), 2.95-3.18 (6H, m), 3.20-3.31 (2H, m), 3.32 (2H, t, J=8Hz), 3.35-3.43 (2H, m), 3.57-3.70 (3H, m), 6.37-6.41 (2H, m), 6.94 (1H, d, J=8Hz), 7.16-7.22 (2H, m), 7.30-7.37 (2H, m), 10.17 (1H, br-s), 10.80 (1H, br-s).

FAB-Mass: 450 (MH<sup>+</sup>).

実施例170 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]インドリンの合成



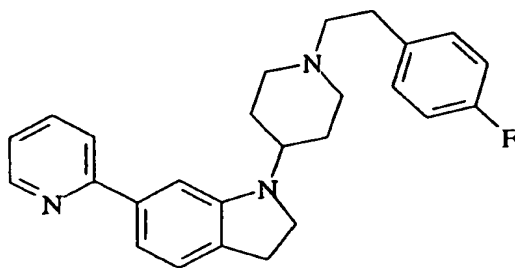
1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[(ピペリジン-4-イル)メチル]インドリン (200mg)、ホルムアルデヒド (40mg)、ギ酸 (44mg)、水 (5ml) およびメタノール (5ml) の混合物を、一夜加熱還流した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製後、常法により塩酸塩とし、淡黄色吸湿性アモルファス状の標題化合物の塩酸塩 (60mg) を得た。（収率； 25%）

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1. 40-1. 54 (2H, m), 1. 63-1. 76 (3H, m), 1. 82-1. 90 (2H, m), 2. 05-2. 18 (2H, m), 2. 38-2. 44 (2H, m), 2. 51 (3H, s), 2. 64-2. 65 (2H, m), 2. 80-2. 90 (2H, m), 3. 01-3. 17 (4H, m), 3. 20-3. 39 (6H, m), 3. 58-3. 70 (3H, m), 6. 38-6. 42 (2H, m), 6. 94 (1H, d, J=8Hz), 7. 16-7. 21 (2H, m), 7. 32-7. 36 (2H, m), 10. 34 (1H, br-s), 10. 85 (1H, br-s).

FAB-Mass: 436 (MH<sup>+</sup>).

実施例171 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-ピリジル)インドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ブロモインドリン (0.405g)、Tetrahedron Lett., 4407 (1986). の方法に準じて合成した2-トリブチルスタニルピリジン (1.85g) を用い、製造例13-2に従って、淡黄色油状の標題化合物 (0.234g) を得た。(収率; 46.6%)

これにシュウ酸 (52mg) を加えて塩とし、アセトンから再結晶して、オレンジ色結晶の標題化合物のシュウ酸塩 (0.254g) を得た。

融点 (シュウ酸塩); 182℃

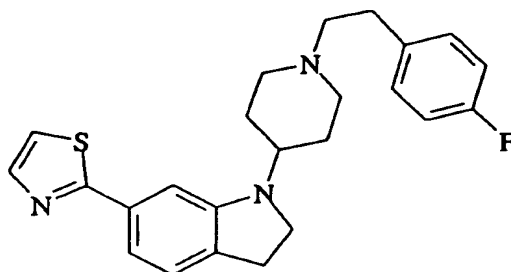
Oxalate

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.92 (4H, m), 2.95 (2H, t, J=8.4Hz), 2.99 (2H, m), 3.04 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.40 (2H, t, J=8.4Hz), 3.56 (2H, br-d), 3.86 (1H, m), 7.17 (4H, m), 7.32 (4H, m), 7.85 (2H, m), 8.62 (1H, d, J=4.4Hz).

FAB-Mass; 402 (MH<sup>+</sup>).

実施例172 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-チアゾリル)インドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロモ-インドリン (0.56g)、Synthesis, 757 (1986). の方法に準じて合成した (2-トリブチルスタニルチアゾール (2.778g) を用い、製造例 13-2 に従って、淡黄色結晶の標題化合物 (0.017g) を得た。(収率 ; 3.0%)

これにシュウ酸 (2mg) を加えて塩とし、アセトンから再結晶して、黄色結晶の標題化合物のシュウ酸塩を得た。

融点 (シュウ酸塩) ; 170℃

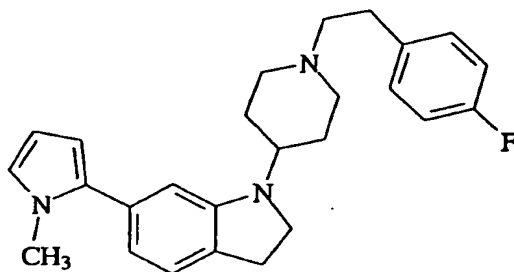
Oxalate

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.90 (4H, m) , 2.95 (2H, t, J=8.4Hz) , 2.98 (2H, m) , 3.04 (2H, m) , 3.16 (2H, m) , 3.42 (2H, t, J=8.4Hz) , 3.56 (2H, m) , 3.85 (1H, m) , 7.06 (1H, s) , 7.13 (2H, m) , 7.33 (2H, m) , 7.71 (1H, d, J=3.2Hz) , 7.86 (1H, d, J=3.2Hz) .

FAB-Mass ; 408 (MH<sup>+</sup>) .

実施例 173 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-メチルピロール-2-イル)インドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ブromo-インドリン (0.1g)、Tetrahedron Lett. 4407 (1986). に従って合成した1-メチル-2-トリブチルスタニルピロール (0.37g) を用い、製造例13-2に従って、黄色油状の標題化合物 (0.016g) を得た。(収率; 15.8%)

これにシュウ酸 (2mg) を加えて塩とし、アセトンから再結晶して、黄色結晶の標題化合物のシュウ酸塩を得た。

融点 (シュウ酸塩); 118℃

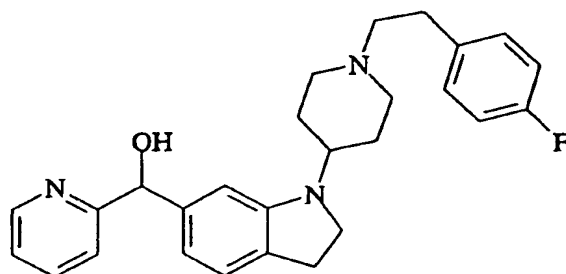
Oxalate

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.83 (4H, m), 2.79 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=8.4Hz), 2.92 (2H, m), 3.02 (2H, m), 3.37 (2H, t, J=8.4Hz), 3.41 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.68 (1H, m), 6.01 (1H, dd, J=2.4, 3.6Hz), 6.05 (1H, dd, J=2.0, 3.6Hz), 6.51 (1H, d, J=1.2Hz), 6.58 (1H, dd, J=1.2, 7.6Hz), 6.78 (1H, dd, J=2.0, 2.4Hz), 7.04 (1H, d, J=7.6Hz), 7.15 (2H, m), 7.31 (2H, m).

ESI-Mass; 404.2 (MH<sup>+</sup>).

実施例174 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-ピリジル)メチル]インドリンの合成



2-ブロモピリジン (0.16ml)、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミルインドリン (0.5g)、溶媒としてジエチルエーテルを用い、実施例93に従って、黄色油状の標題化合物 (0.344g) を得た。(収率； 56.1%)

この50mgにシュウ酸 (10mg) を加えて塩とし、標題化合物のシュウ酸塩を得た。

融点 (シュウ酸塩)； 105℃

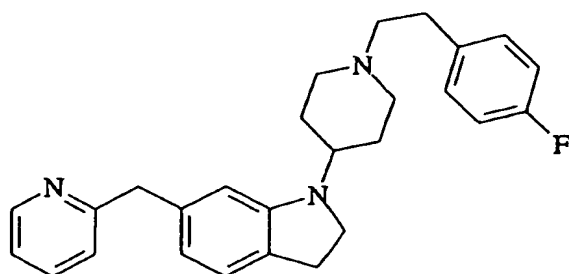
Free

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)； δ (ppm)

1. 72-1. 81 (4H, m)、2. 08-2. 19 (2H, m)、2. 57-5. 61 (2H, m)、2. 78-2. 82 (2H, m)、2. 91 (1H, t, J=8. 4Hz)、3. 10 (2H, br-t)、3. 38 (2H, t, J=8. 4Hz)、3. 40 (1H, m)、5. 21 (1H, d, J=4. 0Hz)、5. 66 (1H, d, J=4. 0Hz)、6. 43 (1H, d, J=1. 2Hz)、6. 56 (1H, dd, J=1. 2, 7. 2Hz)、6. 95-6. 99 (3H, m)、7. 13-7. 26 (4H, m)、7. 60 (1H, ddd, J=1. 6, 7. 2, 8. 8Hz)、8. 54 (1H, ddd, J=0. 8, 1. 6, 4. 0Hz)。

ESI-Mass； 432. 2 (MH<sup>+</sup>)。

実施例175 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-(2-ピリジル)メチル]インドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-ピリジル)メチル]インドリン (0.321 g) をエタノール (86.4 ml) に溶解し、1N-塩酸 (3.7 ml)、パラジウム炭素を加え、常圧下3時間接触還元した。触媒を濾去、濾液を濾去後、減圧濃縮した。残渣に飽和重曹水と酢酸エチルを加え、有機層を分配後、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル-メタノール系）で精製して、黄色油状の標題化合物 (0.076 g) を得た。（収率；24.6%）

これにシュウ酸 (16.5 mg) を加えて塩とし、吸湿性黄色アモルファス状の標題化合物のシュウ酸塩を得た。

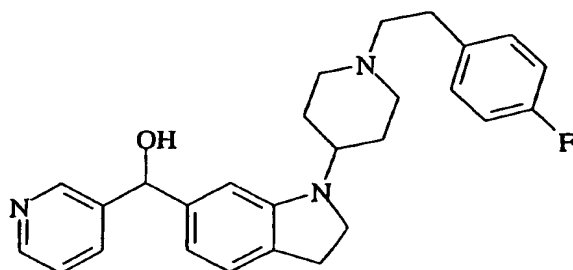
Oxalate

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.77 (4H, m), 2.67 (2H, m), 2.81 (2H, t,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 2.87-2.93 (4H, m), 3.30 (2H, t,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 3.36 (2H, br-d), 3.95 (1H, m), 4.17 (2H, s), 6.42-6.44 (2H, m), 6.91 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.12-7.21 (4H, m), 7.29-7.32 (2H, m), 7.67 (1H, ddd,  $J=1.8, 6.0, 6.0\text{ Hz}$ ), 8.46 (1H, dd,  $J=0.8, 4.8\text{ Hz}$ ).

FAB-Mass: 416 (MH $^+$ ).

実施例176 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(3-ピリジル)メチル]インドリンの合成



3-プロモピリジン (0.44ml)、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミルインドリン (0.4g)、溶媒としてジエチルエーテルを用い、実施例93に従って、黄色油状の標題化合物 (0.337g) を得た。(収率； 68.8%)

これにシュウ酸を加えて塩とし、アモルファス状の標題化合物のシュウ酸塩を得た。

融点(シュウ酸塩)； 110-113℃

Oxalate

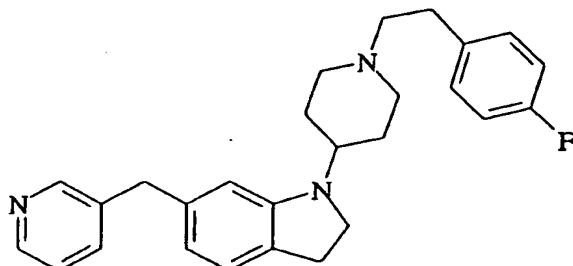
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)； δ (ppm)

1.88 (4H, m), 2.83 (2H, t, J=8.5Hz), 3.01 (4H, m), 3.19 (2H, m), 3.30 (2H, t, J=8.5Hz), 3.57 (2H, m), 3.71 (1H, m), 5.65 (1H, s), 6.56 (1H, d, J=7.6Hz), 6.59 (1H, s), 6.95 (1H, d, J=7.6Hz), 7.18 (2H, m), 7.32 (3H, m), 7.70 (1H, ddd, J=1.6, 2.0, 6.0Hz), 8.40 (1H, dd, J=1.6, 5.2 Hz), 8.57 (1H, d, J=2.0Hz).

ESI-Mass； 432.2 (MH<sup>+</sup>).

実施例177 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-



1-[1-(3-ピリジル)メチル]インドリンの合成

1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(3-ピリジル)メチル]インドリン (0.1g) を用い、実施例175に従って、無色油状の標題化合物 (0.018g) を得た。(収率; 18.7%)

Free

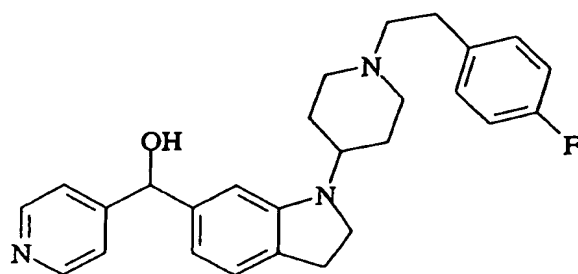
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

1. 79 (4H, m), 2. 14 (2H, m), 2. 61 (2H, m), 2. 81 (2H, m), 2. 91 (2H, t, J=8. 4Hz), 3. 13 (2H, br-d), 3. 25 (1H, m), 3. 40 (2H, t, J=8. 4Hz), 3. 88 (2H, s), 6. 19 (1H, d, J=1. 2Hz), 6. 41 (1H, dd, J=1. 2, 7. 4Hz), 6. 97 (3H, m), 7. 17 (3H, m), 7. 47 (1H, m), 8. 44 (1H, dd, J=1. 2, 4. 8Hz), 8. 51 (1H, d, J=1. 2Hz).

ESI-Mass; 416. 2 (MH<sup>+</sup>).

これにシュウ酸 (5mg) を加えて塩とし、アモルファス状の標題化合物のシュウ酸塩を得た。

実施例178 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシ-4-ピリジルメチル)インドリンの合成



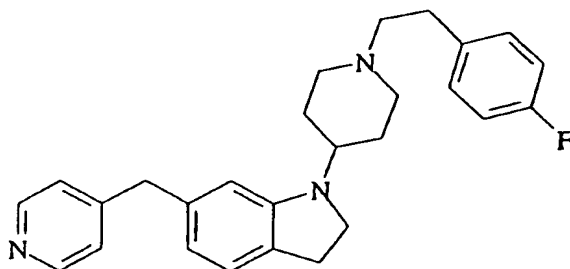
実施例130と同様にし、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロモインドリン (700mg)、2.5M-(n-ブチルリチウム)/ヘキサン溶液 (1.0ml) および4-ピリジンカルボアルデヒド (280mg) から、かつ色吸湿性アモルファス状の標題化合物のシュウ酸塩 (130mg) を得た。(収率; 15%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm)

1.75-1.93 (4H, m), 2.83 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 2.91-3.02 (4H, m), 3.11-3.19 (2H, m), 3.30 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.48-3.57 (2H, m), 3.61-3.71 (1H, m), 5.57 (1H, s), 6.55-6.57 (2H, m), 6.94 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.15-7.20 (2H, m), 7.31-7.36 (4H, m), 8.45-8.47 (2H, m).

FAB-Mass; 432 (MH $^+$ ).

実施例179 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(4-ピリジルメチル)インドリンの合成



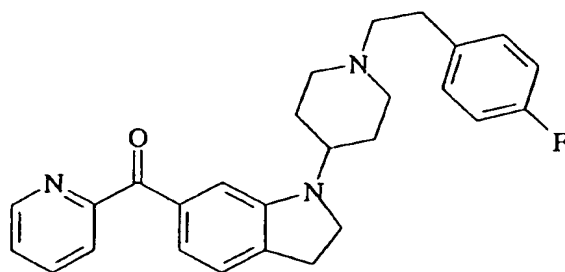
1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1'-ヒドロキシ-4-ピリジルメチル)インドリン (350mg)、10%-パラジウム炭素 (200mg)、5N-塩酸 (0.8ml) およびエタノール (20ml) の混合物を、3気圧の水素気流下で接触還元した。5時間後触媒を濾去し、減圧濃縮した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルで希釈し、有機層を分配後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル系）で精製後、常法によりシュウ酸塩とし、白色粉末結晶の標題化合物のシュウ酸塩 (190mg) を得た。（収率； 46%）  
融点（シュウ酸塩）； 195-197℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.79-1.94 (4H, m), 2.84 (2H, t, J=8Hz), 2.92-2.90 (4H, m), 3.11-3.19 (2H, m), 3.32 (2H, t, J=8Hz), 3.48-3.56 (2H, m), 3.59-3.69 (1H, m), 3.83 (2H, s), 6.41-6.43 (2H, m), 6.94 (1H, d, J=8Hz), 7.15-7.22 (4H, m), 7.30-7.34 (2H, m), 8.42-8.44 (2H, m).

FAB-Mass; 416 (MH<sup>+</sup>).

実施例180 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-ピリジルカルボニル)インドリンの合成

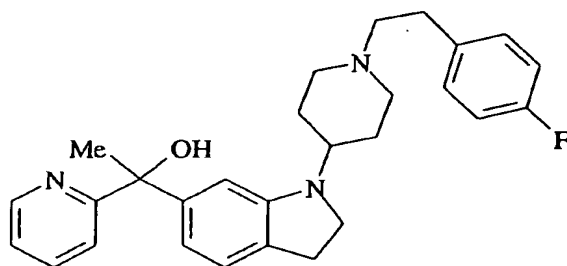


1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-ピリジル)メチル]インドリン (0.895g) を用い、J. Org. Chem., 2899 (1993). の方法に従って、黄色油状の標題化合物 (0.357g) を得た。  
(収率 ; 40.1%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.81 (4H, m), 2.18 (2H, m), 2.60 (2H, m), 2.80 (2H, m), 3.01 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.11 (2H, m), 3.47 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.51 (1H, m), 6.97 (2H, m), 7.02 (1H, d,  $J=0.6\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.17 (3H, m), 7.45 (1H, ddd,  $J=1.4, 5.0, 7.6\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, ddd,  $J=1.8, 7.6, 7.6\text{Hz}$ ), 7.93 (1H, ddd,  $J=0.8, 1.4, 7.6\text{Hz}$ ), 8.71 (1H, ddd,  $J=0.8, 1.8, 5.0\text{Hz}$ ).

実施例181 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-ピリジル)エチル]インドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-ピリジルカルボニル)インドリン (0.074g) をテトラヒドロフラン (1.0ml) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  で3.0M-臭化メチルマグネシウム/ジエチルエーテル溶液を加え、1時間攪拌した。水、酢酸エチルを加え、有機層を分配後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エ

チル-メタノール系)で精製して、黄色油状の標題化合物 (0.029g) を得た。(収率; 37.8%)

これにシュウ酸 (6mg) を加えて塩とし、黄色アモルファス状の標題化合物のシュウ酸塩を得た。

融点 (シュウ酸塩); 98-108℃

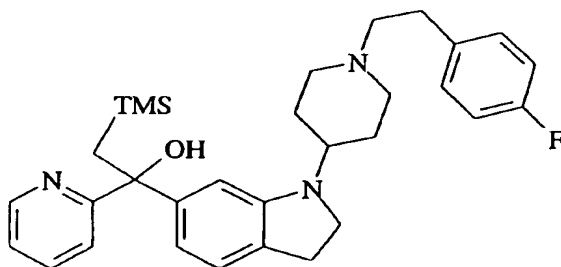
Oxalate

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.84 (4H, m), 2.80 (2H, t, J=8.4Hz), 2.99 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.24 (2H, m), 3.28 (2H, t, J=8.4Hz), 3.59 (2H, m), 3.70 (1H, m), 6.61 (1H, d, J=7.4Hz), 6.69 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=7.4Hz), 7.19 (3H, m), 7.36 (2H, m), 7.58 (1H, m), 7.71 (1H, m), 8.46 (1H, m).

ESI-Mass; 446.3 (MH<sup>+</sup>).

実施例182-1 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-ピリジル)-2-トリメチルシリルエチル]インドリンの合成



(式中、TMSはトリメチルシリル基を意味する。)

1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-ピリジル)エチル]インドリン (0.357g) を用い、Synthesis,

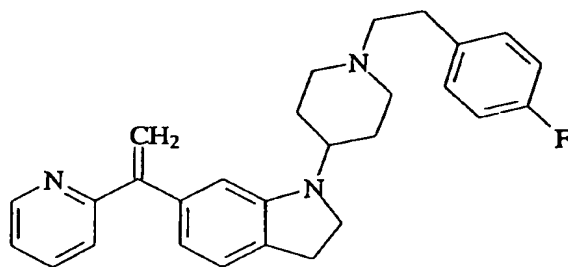
384 (1984). の方法に従って、黄色油状の標題化合物 (0.250g) を得た。

(収率 ; 58.3%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm)

-0.75 (9H, s), 1.75 (4H, m), 2.13 (2H, m), 2.58 (2H, m), 2.78 (2H, m),  
2.87 (3H, t, J=8.4Hz), 3.09 (2H, m), 3.36 (2H, t, J=8.4Hz), 3.43  
(1H, m), 5.99 (2H, s), 6.64 (1H, d, J=1.2Hz), 6.76 (1H, dd, J=1.2,  
7.6Hz), 6.94 (1H, d, J=7.6Hz), 6.97 (2H, m), 7.11 (1H, ddd, J=0.8,  
4.8, 7.6Hz), 7.15 (2H, m), 7.39 (1H, ddd, J=0.8, 0.8, 8.0Hz), 7.59  
(1H, ddd, J=1.6, 7.6, 8.0Hz), 8.45 (1H, ddd, J=0.8, 1.6, 4.8Hz).

実施例182-2 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6  
-[1-(2-ピリジル)ビニル]インドリンの合成



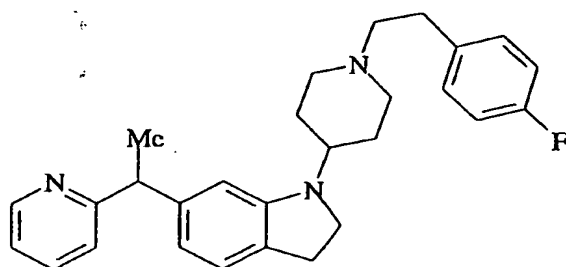
1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-ピリジル)-2-トリメチルシリルエチル]インドリン (0.250g) を用い、J. Am. Chem. Soc., 1464 (1975). の方法に従って、黄色油状の標題化合物 (0.138g) を得た。(収率 ; 66.6%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm)

1.80 (4H, m), 2.07 (2H, m), 2.56 (2H, m), 2.77 (2H, m), 2.97 (2H, t, J=8.4Hz), 3.08 (2H, br-d), 3.36 (1H, m), 3.43 (2H, t, J=8.4Hz), 5.40

(1H, d, J=1.8Hz), 5.98 (1H, d, J=1.8Hz), 6.37 (1H, d, J=1.2Hz),  
 6.57 (1H, dd, J=1.2, 7.6Hz), 6.96 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=7.6Hz),  
 7.14 (2H, m), 7.20 (1H, ddd, 0.6, 5.0, 7.6Hz), 7.27 (1H, ddd, 0.4,  
 0.6, 7.2Hz), 7.60 (1H, ddd, 2.0, 7.2, 7.6Hz), 8.64 (1H, ddd, 0.4,  
 2.0, 5.0Hz).

実施例182-3 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6  
-[1-(2-ピリジル)エチル]インドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-(2-ピリ  
 ジル)ビニル]インドリン (0.138g) を用い、製造例59-2に従って、黄  
 色油状の標題化合物 (0.110g) を得た。(収率 ; 79.3%)

これにシュウ酸 (23mg) を加えて塩とし、アモルファス状の標題化  
 合物のシュウ酸塩を得た。

融点 (シュウ酸塩) ; 95-102℃

Oxalate

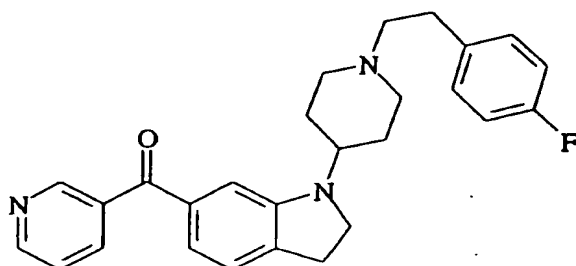
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.58 (3H, d, J=7.2Hz), 1.83 (4H, m), 2.81 (2H, t, J=8.0Hz), 2.96 (2H,  
 m), 3.16 (2H, m), 3.29 (2H, t, J=8.0Hz), 3.53 (2H, m), 3.67 (1H, m),  
 4.14 (1H, q, J=7.2Hz), 6.48 (2H, m), 6.91 (1H, d, J=7.6Hz), 7.18 (4H,

m), 7.33 (2H, m), 7.66 (1H, ddd,  $J=1.6, 7.6, 7.6$  Hz), 8.48 (1H, m).

ESI-Mass; 430.3 (MH<sup>+</sup>).

**実施例183** 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-ピリジルカルボニル)インドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(3-ピリジル)メチル]インドリン (0.121g) を用い、J. Org. Chem., 2899 (1993) の方法に従って、黄色油状の標題化合物 (0.009g) を得た。  
(収率 ; 7.5%)

Free

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm)

1.84 (4H, m), 2.17 (2H, m), 2.61 (2H, m), 2.80 (2H, m), 3.04 (2H, t,  $J=8.4$  Hz), 3.14 (2H, m), 3.49 (1H, m), 3.51 (2H, t,  $J=8.4$  Hz), 6.87 (1H, t,  $J=1.6$  Hz), 6.93 (1H, dd,  $J=1.6, 7.2$  Hz), 6.98 (2H, m), 7.10 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.16 (2H, m), 7.43 (1H, ddd,  $J=0.8, 4.8, 7.2$  Hz), 8.10 (1H, ddd,  $J=1.6, 2.0, 7.2$  Hz), 8.78 (1H, dd,  $J=0.8, 4.8$  Hz), 8.97 (1H, dd,  $J=0.8, 2.0$  Hz).

ESI-Mass; 430.2 (MH<sup>+</sup>).

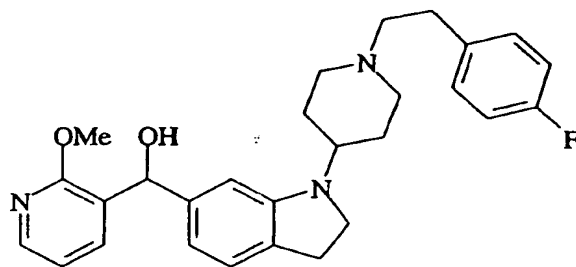
これにシュウ酸 (2mg) を加えて塩とし、標題化合物のシュウ酸塩を



得た。

融点 (シュウ酸塩) ; 115℃

実施例184 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-メトキシピリジン-3-イル)メチル]インドリンの合成



2-メトキシピリジン (0.3ml)、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6ホルミルインドリン (0.5g) を用い、J. Org. Chem., 1367 (1988) に従って、淡黄色油状の標題化合物 (0.493g) を得た。

(収率 ; 75.2%)

これにシュウ酸を加えて塩とし、アモルファス状の標題化合物のシュウ酸塩を得た。

融点 (シュウ酸塩) ; 101℃

Oxalate

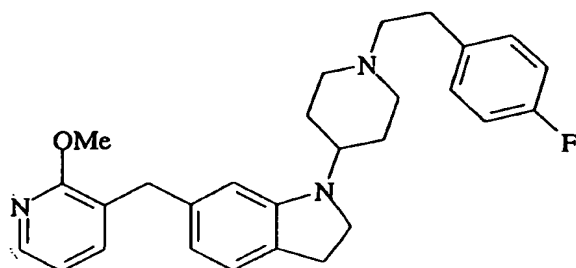
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.82 (4H, m)、2.81 (2H, t, J=8.4Hz)、2.96 (4H, m)、3.14 (2H, m)、3.31 (2H, t, J=8.4Hz)、3.53 (2H, m)、3.67 (1H, m)、3.84 (3H, s)、5.75 (1H, s)、6.49 (1H, dd, J=0.8, 7.4Hz)、6.55 (1H, d, J=0.8Hz)、6.91 (1H, d, J=7.4Hz)、6.98 (1H, dd, J=5.2, 7.6Hz)、7.16 (2H, m)、7.33 (2H, m)。

7.79 (1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 8.02 (1H, dd, J=2.0, 5.2Hz).

ESI-Mass; 462.3 (MH+).

実施例185 1-[1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-(2-メトキシピリジン-3-イル)メチル]インドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-メトキシピリジン-3-イル)メチル]インドリン (0.418g) を用い、実施例175に従って、淡黄色油状の標題化合物 (0.040g) を得た。

(収率; 9.9%)

これにシュウ酸 (8mg) を加えて塩とし、アモルファス状の標題化合物のシュウ酸塩を得た。

融点 (シュウ酸塩); 182℃

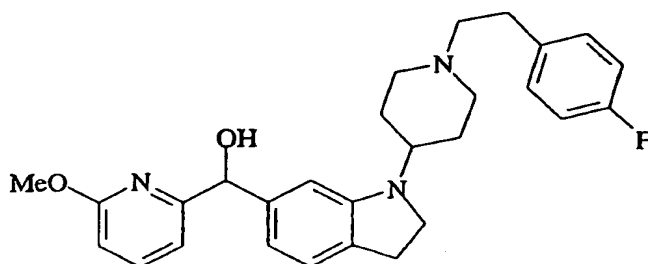
Oxalate

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.85 (4H, m), 2.83 (2H, t, J=8.4Hz), 2.96 (4H, m), 3.17 (2H, m), 3.31 (2H, t, J=8.4Hz), 3.54 (2H, m), 3.65 (1H, m), 3.75 (2H, s), 3.87 (3H, s), 6.39 (1H, d, J=7.6Hz), 6.41 (1H, s), 6.90 (1H, dd, J=5.2, 7.6Hz), 6.92 (1H, d, J=7.6Hz), 7.18 (2H, m), 7.33 (2H, m), 7.39 (1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 8.01 (1H, dd, J=2.0, 5.2Hz).

ESI-Mass: 446.3 (MH<sup>+</sup>).

実施例186 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-メトキシピリジン-6-イル)メチル]インドリンの合成



Tetrahedron, 1373 (1985). により合成した6-ブロモ-2-メトキシピリジン (0.32g)、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミルインドリン (0.4g) を用い、テトラメチルエチレンジアミン (0.26ml) を加えて、溶媒としてジエチルエーテルを用い、実施例93に従って、無色結晶の標題化合物 (0.401g) を得た。(収率; 76.5%)

これにシュウ酸を加えて塩とし、アモルファス状の標題化合物のシュウ酸塩を得た。

融点 (シュウ酸塩); 95℃

Oxalate

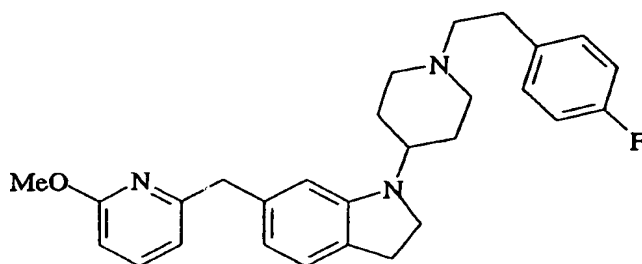
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.84 (2H, m), 2.16 (2H, m), 2.82 (2H, t, J=8.4Hz), 2.99 (4H, m), 3.16 (2H, t), 3.30 (2H, t, J=8.4Hz), 3.54 (2H, m), 3.68 (1H, m), 3.81 (3H, s), 5.48 (1H, s), 6.52 (3H, m), 6.92 (1H, d, J=7.9Hz), 7.09 (1H, d, J=

7. 1Hz), 7. 16 (3H, m), 7. 34 (2H, m), 7. 65 (1H, d, J=7. 6Hz).

FAB-Mass; 462 (MH+).

実施例187 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-(2-メトキシピリジン-6-イル)メチル]インドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-メトキシピリジン-6-イル)メチル]インドリン (0. 363g) を用い、実施例175に従って、淡黄色油状の標題化合物 (0. 127g) を得た。  
(収率 ; 39. 2%)

これにシュウ酸 (26mg) を加えて塩とし、アモルファス状の標題化合物のシュウ酸塩を得た。

融点 (シュウ酸塩) ; 139℃

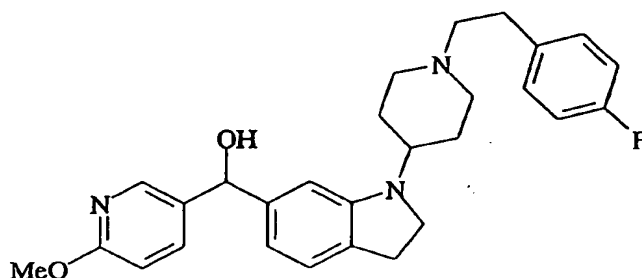
Oxalate

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1. 83 (4H, m), 2. 84 (2H, t, J=8. 4Hz), 2. 87 (2H, m), 2. 93 (2H, m), 3. 06 (2H, m), 3. 31 (2H, t, J=8. 4Hz), 3. 45 (2H, m), 3. 64 (1H, m), 3. 83 (3H, s), 3. 85 (2H, s), 6. 47 (2H, m), 6. 60 (1H, d, J=8. 2Hz), 6. 75 (1H, d, J=7. 3Hz), 6. 93 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 16 (2H, m), 7. 32 (2H, m), 7. 57 (1H, dd, J=7. 3, 8. 2Hz).

FAB-Mass: 446 (MH<sup>+</sup>).

実施例188 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-メトキシピリジン-5-イル)メチル]インドリンの合成



Tetrahedron, 1373 (1985). により合成した5-ブロモ-2-メトキシピリジン (0.32g)、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミルインドリン (0.4g) を用い、溶媒としてジエチルエーテルを用い、実施例93に従って、淡黄色油状の標題化合物 (0.461g) を得た。(収率; 88.0%)

Free

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

1.79 (4H, m), 2.13 (2H, m), 2.48 (1H, br-d), 2.60 (2H, m), 2.80 (2H, m),  
2.92 (2H, t, J=8.4Hz), 3.11 (2H, br-d), 3.38 (1H, m), 3.41 (2H, t, J=8.4Hz), 3.91 (1H, ddd, J=0.4, 0.4, 2.8 Hz), 5.72 (1H, d, J=2.4Hz),  
6.42 (1H, d, J=0.8Hz), 6.55 (1H, dd, J=0.8Hz), 6.68 (1H, dd, J=0.4, 8.8Hz), 6.97 (3H, m), 7.15 (2H, m), 7.56 (1H, ddd, J=0.4, 2.4, 8.8Hz),  
8.17 (1H, ddd, J=0.4, 0.4, 2.4Hz).

ESI-Mass: 462.2 (MH<sup>+</sup>).

これにシュウ酸、または塩酸を加えて塩とし、標題化合物のシュウ酸塩、吸湿性アモルファス状の塩酸塩を得た。

#### Oxalate

融点(シュウ酸塩) ; 108℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1. 76 (4H, m) , 2. 63 (4H, m) , 2. 86 (2H, t, J=8. 2Hz) , 3. 89 (4H, m) , 3. 31 (2H, t, J=8. 2Hz) , 3. 33 (2H, m) , 3. 55 (1H, m) , 3. 80 (3H, s) , 5. 58 (1H, s) , 6. 54 (1H, s) , 6. 72 (1H, d, J=8. 6Hz) , 6. 92 (1H, d, J=7. 6Hz) , 7. 14 (2H, t, J=8. 2Hz) , 7. 30 (2H, dd, J=5. 6, 8. 2Hz) , 7. 57 (1H, dd, J=2. 2, 8. 6Hz) , 8. 13 (1H, d, J=2. 2Hz) .

#### Oxalate

FAB-Mass: 462 (MH<sup>+</sup>) .

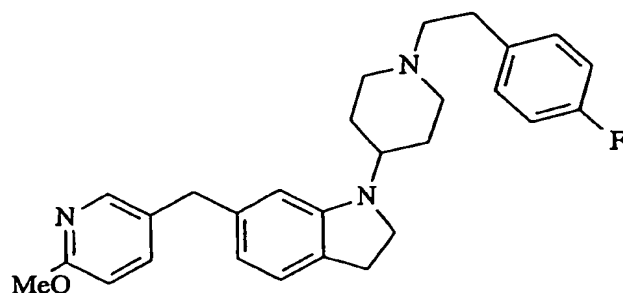
#### Hydrochloride

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1. 86 (2H, m) , 2. 10 (2H, m) , 2. 86 (2H, t, J=8. 4Hz) , 3. 11 (4H, m) , 3. 24 (2H, m) , 3. 34 (2H, t, J=8. 4Hz) , 3. 64 (2H, m) , 3. 75 (1H, m) , 3. 82 (3H, s) , 5. 61 (1H, s) , 6. 55 (1H, s) , 6. 58 (1H, d, J=7. 6Hz) , 6. 67 (1H, br-s) , 6. 78 (1H, d, J=8. 4Hz) , 6. 97 (1H, d, J=7. 6Hz) , 7. 19 (2H, m) , 7. 34 (2H, m) , 7. 63 (1H, dd, J=2. 4, 8. 4Hz) , 8. 16 (1H, d, J=2. 4Hz) .

FAB-Mass: 462 (MH<sup>+</sup>) .

実施例 189 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-(2-メトキシピリジン-5-イル)メチル]インドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-メトキシピリジン-5-イル)メチル]インドリン (0.335g) を用い、実施例175に従って、淡黄色油状の標題化合物 (0.046g) を得た。

(収率 ; 14.2%)

これにシュウ酸 (10mg) を加えて塩とし、標題化合物のシュウ酸塩を得た。

融点 (シュウ酸塩) ; 166℃

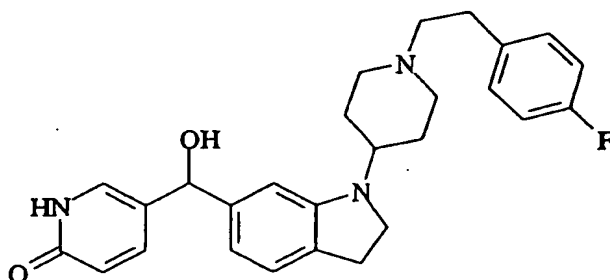
Oxalate

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.57 (4H, m), 1.85 (2H, m), 2.30 (2H, m), 2.80 (2H, m), 2.93 (2H, t, J=8.4Hz), 3.21 (2H, m), 3.42 (2H, t, J=8.4Hz), 3.46 (1H, m), 4.0 (3H, s), 4.89 (1H, d, J=4.2Hz), 5.59 (1H, d, J=4.2Hz), 6.45 (1H, d, J=1.1Hz), 6.60 (1H, d, J=7.3Hz), 6.62 (1H, d, J=8.2Hz), 6.71 (1H, d, J=7.3Hz), 6.99 (2H, m), 7.00 (1H, d, J=7.3Hz), 7.18 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J=7.3, 8.2Hz).

FAB-Mass; 446 (MH<sup>+</sup>).

実施例190 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-ピリドン-5-イル)メチル]インドリンの合成



生成後約1ヶ月経過した1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-メトキシピリジン-5-イル)メチル]インドリンの塩酸塩(0.101g)を室温で2ヶ月放置し、酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水を加えて有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製して、淡黄色結晶の標題化合物(0.033g)を得た。

融点(フリー体); 202℃

Free

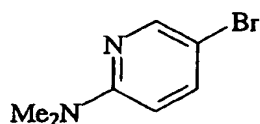
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1.82 (4H, m), 2.31 (2H, m), 2.68 (2H, m), 2.86 (2H, m), 2.92 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.19 (2H, m), 3.38 (1H, m), 3.42 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 5.53 (1H, s), 6.38 (1H, br-s), 6.47 (1H, d,  $J=932\text{Hz}$ ), 6.54 (1H, dd,  $J=0.8, 7.2\text{Hz}$ ), 6.95-7.01 (3H, m), 7.14-7.17 (2H, m), 7.32 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, dd,  $J=2.4, 9.2\text{Hz}$ ).

FAB-Mass; 448 (MH $^+$ ).

実施例191-1 5-ブロモ-2-ジメチルアミノピリジンの合成



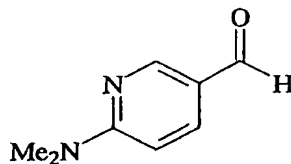


2-ジメチルアミノピリジン (1.0ml) をクロロホルム (60ml) に溶解し、臭化トリブチルアンモニウム (3.88g) を加えて7分間攪拌した。反応液をチオ硫酸ナトリウム水、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル-メタノール系) で精製して、黄色結晶の標題化合物 (1.097g) を得た。(収率 ; 72.0%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

3.05 (6H, s), 6.40 (1H, dd,  $J=0.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, dd,  $J=0.8, 2.8\text{Hz}$ ).

#### 実施例191-2 2-ジメチルアミノ-5-ホルミルピリジンの合成



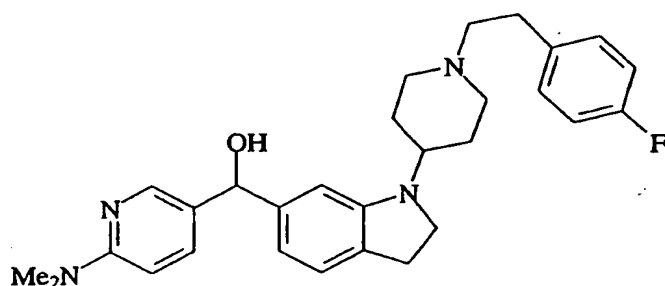
5-ブロモ-2-ジメチルアミノピリジン (5.0g)、N,N-ジメチルホルムアミド (6.1ml) を用い、テトラメチルエチレンジアミン (8.0ml) を加えて、溶媒としてジエチルエーテルを用い、実施例93に従って、淡黄色結晶の標題化合物 (3.273g) を得た。(収率 ; 89.6%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

3.21 (6H, s), 6.56 (1H, dd,  $J=0.4, 9.2\text{Hz}$ ), 7.91 (1H, dd,  $J=2.4, 9.2$

Hz)、8.55 (1H, dd, J=0.4, 2.4Hz)、9.77 (1H, s)。

実施例191-3 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-ジメチルアミノピリジン-5-イル)メチル]インドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロモイン  
ドリン (0.5g)、2-ジメチルアミノ-5-ホルミルピリジン (0.345g) を用  
い、実施例130に従って、無色油状の標題化合物 (0.376g) を得た。

(収率 ; 65.3%)

これに塩酸を加えて塩とし、アモルファス状の標題化合物の塩酸  
塩を得た。

融点 (塩酸塩) ; 185-196℃

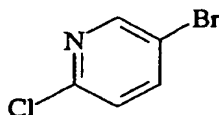
Hydrochloride

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.86 (2H, m)、2.08-2.18 (2H, m)、2.86 (2H, t, J=8.4Hz)、3.07-3.15  
(4H, m)、3.21 (6H, s)、3.71 (2H, m)、3.34 (2H, t, J=8.4Hz)、3.64 (2H,  
br-d)、3.73 (1H, m)、5.63 (1H, s)、6.56 (1H, d, J=7.4Hz)、6.69 (1H, s)、  
6.98 (1H, t, J=7.4Hz)、7.18 (3H, m)、7.34 (2H, m)、7.85 (1H, dd, J=  
2.0, 9.6Hz)、7.90 (1H, d, J=2.0Hz)。

ESI-Mass; 475.2 (MH<sup>+</sup>).

実施例 192-1 5-ブロモ-2-クロロピリジンの合成



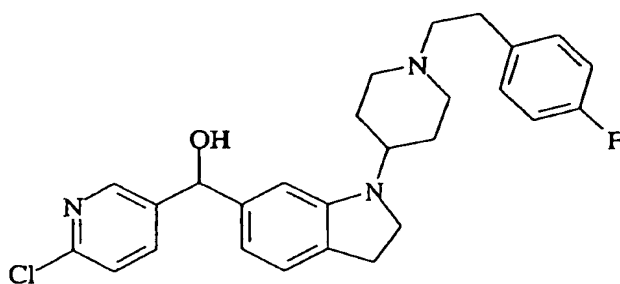
5-ブロモ-2-メトキシピリジン (1.88 g) を用い、Synth. Commun., 2971 (1990). に従って、淡黄色油状の標題化合物 (0.046 g) を得た。

(収率; 14.2%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm)

7.24 (1H, dd, J=0.4, 8.1Hz), 7.77 (1H, dd, J=2.4, 8.1Hz), 8.47 (1H, dd, J=0.4, 2.4Hz).

実施例 192-2 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-クロロピリジン-5-イル)メチル]インドリンの合成



5-ブロモ-2-クロロピリジン (0.151 g)、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミルインドリン (0.2 g) を用い、実施

例93に従って、無色油状の標題化合物 (0.130 g) を得た。(収率 ; 49.7%)

これに塩酸を加えて塩とし、アモルファス状の標題化合物の塩酸塩を得た。

融点(塩酸塩) ; 136℃

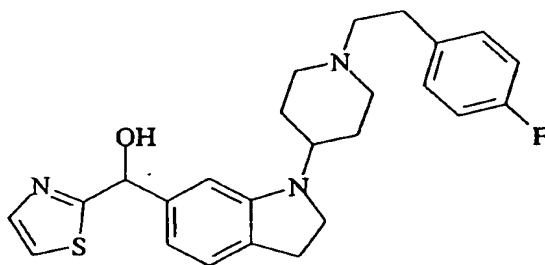
Hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.84 (2H, m), 2.12 (2H, m), 2.84 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.04-3.17 (4H, m),  
3.16 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.65 (2H, br-d), 3.74 (1H, m), 5.68 (1H, s),  
6.58 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.64 (1H, s), 6.97 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.19 (2H, m),  
7.34 (2H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ ),  
8.42 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

ESI-Mass; 466.1 (MH $^+$ ).

実施例193 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-(2-チアゾリル)-1-ヒドロキシメチル]インドリンの合成



チアゾール (0.12ml) をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解し、窒素雰囲気下、-78℃で1.66M-(n-ブチルリチウム)/n-ヘキサン溶液 (1.0 ml) を滴下し、そのまま10分間攪拌した。ここに1-[1-(4-フルオロフ

エネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミルインドリン (0.5g) をテトラヒドロフラン (7ml) に溶解したものを加え、 $-78^{\circ}\text{C}$  で3時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、次いで酢酸エチル (200ml) を加え、有機層を分配後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物 (0.134g) を得た。(収率; 32.6%)

この40mgにシュウ酸 (3mg) を加えて塩とし、無色アモルファス状の標題化合物のシュウ酸塩を得た。

融点 (シュウ酸塩);  $118^{\circ}\text{C}$

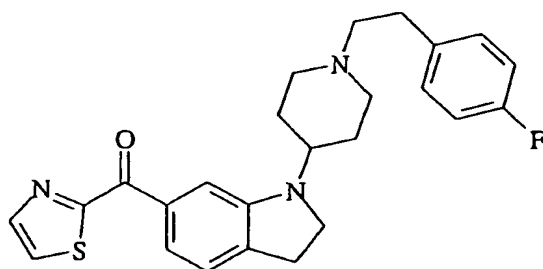
Oxalate

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ );  $\delta$  (ppm)

1.78 (4H, m), 2.84 (2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 2.89 (4H, m), 2.95 (2H, m), 3.32 (2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 3.37 (2H, m), 3.58 (1H, m), 4.81 (1H, s), 5.56 (1H, s), 6.00 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.95 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.15 (2H, m), 7.31 (2H, m), 7.59 (1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ).

ESI-Mass; 438.2 (MH $^{+}$ ).

実施例 194 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-チアゾリルカルボニル)インドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-(2-チアゾリル)-1-ヒドロキシメチル]インドリン (0.1g) を用い、J. Org. Chem., 2480 (1978). の方法に従って、黄色油状の標題化合物 (0.022g) を得た。(収率; 22.1%)

これにシュウ酸 (5mg) を加えて塩とし、無色アモルファス状の標題化合物のシュウ酸塩を得た。

融点 (シュウ酸塩); 132℃

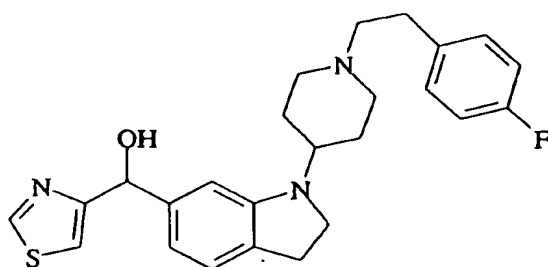
Free

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm)

1.51 (4H, m), 1.82 (2H, m), 2.62 (2H, m), 2.80 (2H, m), 2.97 (2H, t, J=8.4Hz), 3.14 (2H, m), 3.43 (2H, t, J=8.4Hz), 3.49 (1H, m), 6.20 (2H, m), 7.11 (3H, m), 7.17 (1H, br-s), 7.61 (1H, d, J=3.2Hz), 7.89 (1H, d, J=7.6Hz), 7.99 (1H, d, J=3.2Hz).

FAB-Mass; 436 (MH<sup>+</sup>).

実施例 195 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-(4-チアゾリル)-1-ヒドロキシメチル]インドリンの合成



J. Org. Chem., 1749 (1988). により合成した 4-ブromo-2-トリメチルシリルチアゾール (0.2g) と 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン

-4-イル]-6ホルミルインドリン (0.2g) を用い、実施例 193 に従って、淡黄色油状の標題化合物 (0.039g) を得た。(収率; 15.7%)

これにシュウ酸 (4mg) を加えて塩とし、アモルファス状の標題化合物のシュウ酸塩を得た。

融点 (シュウ酸塩); 115℃

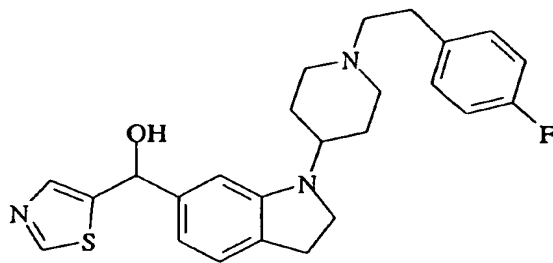
Oxalate

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.78 (4H, m), 2.74 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=8.4Hz), 2.89 (2H, m), 2.97 (2H, m), 3.31 (2H, t, J=8.4Hz), 3.38 (2H, m), 3.57 (1H, m), 5.72 (1H, s), 6.55 (2H, m), 6.92 (1H, d, J=7.2Hz), 7.15 (2H, m), 7.31 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J=0.4, 2.0Hz), 8.96 (1H, d, J=2.0Hz).

FAB-Mass; 438 (MH<sup>+</sup>).

実施例 196 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-(5-チアゾリル)-1-ヒドロキシメチル]インドリンの合成



2-トリメチルシリルチアゾール (0.134g) と 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6ホルミルインドリン (0.2g) を用い、実施例 193 に従って、淡黄色油状の標題化合物 (0.145g) を得た。(収率; 58.4%)

これにシュウ酸 (15mg) を加えて塩とし、アモルファス状の標題化合物のシュウ酸塩を得た。

融点 (シュウ酸塩) ; 112℃

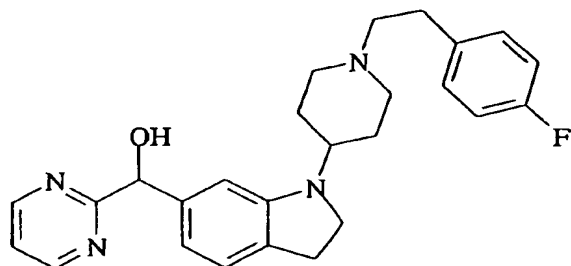
Oxalate

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1. 80 (4H, m), 2. 86 (2H, t, J=8. 4Hz), 2. 91 (4H, m), 3. 04 (2H, m), 3. 33 (2H, t, J=8. 4Hz), 3. 46 (2H, m), 3. 62 (1H, m), 5. 90 (1H, s), 6. 58 (2H, m), 6. 97 (1H, d, J=7. 2Hz), 7. 16 (2H, m), 7. 31 (2H, m), 7. 66 (1H, s), 8. 93 (1H, s).

FAB-Mass; 438 (MH<sup>+</sup>).

実施例 197 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(ピリミジン-2-イル)メチル]インドリンの合成



J. Am. Chem. Soc., 1481 (1978). の方法で合成した 2-トリブチルスタニルピリジン (0. 2g) と、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミルインドリン (0. 21g) を用い、Tetrahedron Lett., 275 (1994). に従って、黄色油状の標題化合物 (0. 038g) を得た。(収率 ; 16. 2%)

これにシュウ酸 (8mg) を加えて塩とし、アモルファス状の標題化合



物のシュウ酸を得た。

融点(シュウ酸塩) ; 123℃

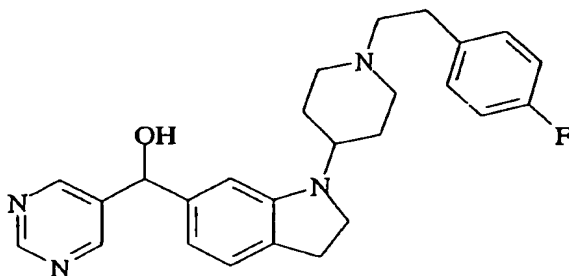
Oxalate

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1. 84 (4H, m), 2. 82 (2H, t, J=8. 2Hz), 2. 98 (2H, m), 3. 04 (2H, m), 3. 19 (2H, m), 3. 29 (2H, t, J=8. 2Hz), 3. 58 (2H, m), 3. 68 (1H, m), 5. 65 (1H, s), 6. 60 (1H, d, J=7. 2Hz), 6. 65 (1H, s), 6. 91 (1H, d, J=7. 2Hz), 7. 18 (2H, m), 7. 33 (2H, m), 7. 36 (1H, t, J=4. 8Hz), 8. 76 (2H, d, J=4. 8Hz).

ESI-Mass; 433. 3 (MH<sup>+</sup>).

実施例198 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(ピリミジン-5-イル)メチル]インドリンの合成



5-ブロモピリジン (1. 27g) と 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミルインドリン (0. 21g) を用い、Synth. Commun., 253 (1994). に従って、淡黄色油状の標題化合物 (0. 624g) を得た。

(収率 ; 36. 1%)

この 0. 156g にシュウ酸 (32mg) を加えて塩とし、吸湿性アモルファス状の標題化合物のシュウ酸塩を得た。

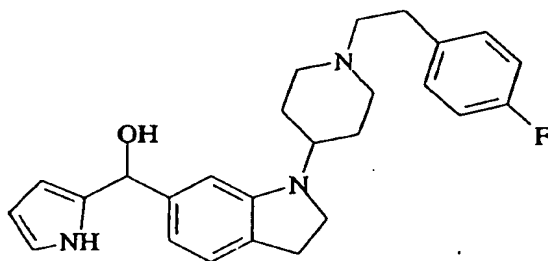
Oxalate

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1. 78-1. 92 (4H, m) , 2. 84 (2H, t, J=8. 4Hz) , 2. 95 (4H, m) , 3. 13 (2H, m) ,  
3. 23 (2H, t, J=8. 2Hz) , 3. 51 (2H, m) , 3. 68 (1H, m) , 5. 71 (1H, s) , 6. 59  
(1H, d, J=7. 0Hz) , 6. 60 (1H, s) , 6. 97 (1H, d, J=7. 0Hz) , 7. 17 (2H, m) ,  
7. 33 (2H, m) , 8. 75 (2H, s) , 9. 04 (1H, s) .

FAB-Mass ; 433 (MH<sup>+</sup>) .

実施例 199 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-ピロリル)メチル]インドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロモイン  
ドリン (0. 2g) 、 2-ピロールカルボキシアルデヒド (0. 44ml) を用い、  
実施例 193 に従って、無色油状の標題化合物 (0. 044g) を得た。(収率  
; 21. 0%)

Free

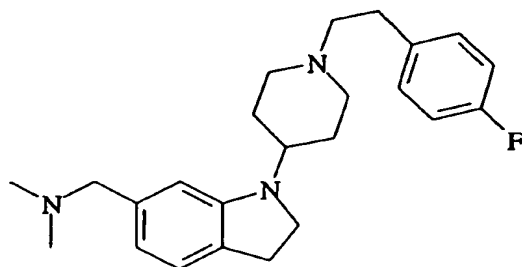
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm)

1. 80 (4H, m) , 2. 14 (2H, m) , 2. 60 (2H, m) , 2. 81 (2H, m) , 2. 94 (2H, t, J=  
8. 4Hz) , 3. 12 (2H, br-d) , 3. 38 (1H, m) , 3. 42 (2H, t, J=8. 4Hz) , 5. 79  
(1H, s) , 6. 03 (1H, m) , 6. 13 (1H, m) , 6. 50 (1H, d, J=1. 2Hz) , 6. 62 (1H,  
dd, J=1. 2, 7. 2Hz) , 6. 71 (1H, m) , 6. 97 (2H, m) , 7. 02 (1H, d, J=7. 2Hz) ,

7.15 (2H, m), 8.33 (1H, m).

Fab-Mass: 420 (MH<sup>+</sup>).

実施例200 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-N,N-ジメチルアミノメチルインドリンの合成



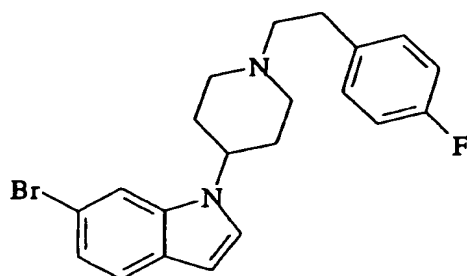
実施例170と同様にし、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドリン (500mg)、ホルムアルデヒド (290mg) およびギ酸 (180mg) から、淡かっ色吸湿性アモルファス状の標題化合物の塩酸塩 (60mg) を得た。(収率; 9.3%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.94-2.03 (2H, m), 2.04-2.17 (2H, m), 2.66 (3H, s), 2.67 (3H, s),  
2.92 (2H, t, J=8Hz), 3.00-3.12 (4H, m), 3.26-3.35 (2H, m), 3.39 (2H, t, J=8Hz), 3.58-3.70 (3H, m), 4.12 (2H, s), 6.65 (1H, d, J=8Hz),  
6.93 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=8Hz), 7.16-7.21 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 10.52 (1H, br-s), 10.62 (1H, br-s).

FAB-Mass: 382 (MH<sup>+</sup>).

実施例201-1 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロモインドールの合成

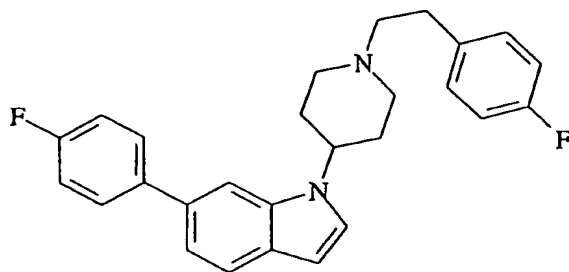


1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ブロモインドリン (0.1g) をクロロホルム (27ml) に溶解し、二酸化マンガン (2.75g) を加えて4時間加熱還流した。二酸化マンガンを濾去し、濾液を減圧下蒸留して、黄色油状の標題化合物 (0.480g) を得た。(収率; 96.5%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

2.09 (4H, m), 2.25 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.82 (2H, m), 3.17 (2H, br-d),  
4.17 (1H, m), 6.49 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.99 (2H, m), 7.18 (2H, m), 7.20  
(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
7.53 (1H, br-s).

実施例201-2 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(4-フルオロフェニル)インドールの合成



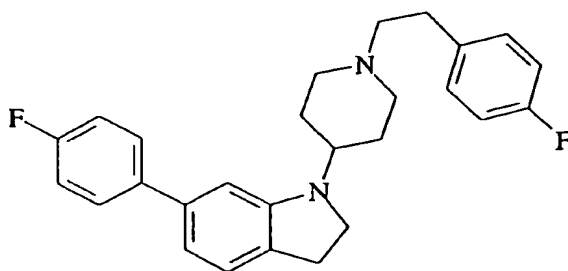
1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ブロモインドール (0.1g)、4-フルオロフェニルボロン酸 (0.067g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.014g)、炭酸ナトリウム (0.12g) をトルエン (5ml)、水 (1.2ml) に溶解し、90℃で12時間撹拌した。反応液を濾過し、濾液に酢酸エチル、飽和重曹水を加え、有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル系）で精製して、淡黄色結晶の標題化合物 (0.075g) を得た。

（収率； 71.6%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

2.19 (4H, m)、2.42 (2H, m)、2.75 (2H, m)、2.89 (2H, m)、3.27 (2H, m)、  
4.33 (1H, m)、6.51 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ )、6.98 (2H, m)、7.14 (6H, m)、7.30  
(1H, dd,  $J=1.4, 8.0\text{Hz}$ )、7.44 (1H, s)、7.59 (2H, m)、7.67 (1H, d,  $J=$   
8.0Hz)。

実施例201-3 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6  
-(4-フルオロフェニル)インドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(4-フルオロフェニル)インドール (0.075g) を用い、製造例56-2に従って、黄色油

状の標題化合物 (0.020g) を得た。(収率; 26.6%)

これにシュウ酸を加えて塩とし、標題化合物のシュウ酸塩を得た。

融点 (シュウ酸塩); 130-145℃

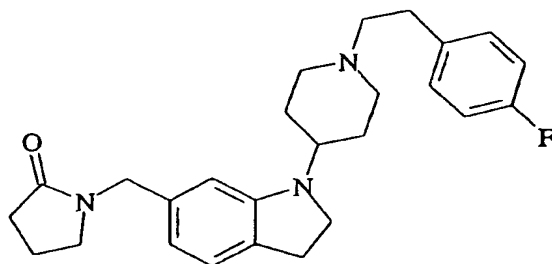
Oxalate

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.93 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.93 (2H, t, J=8.2Hz), 3.10 (4H, m), 3.25 (2H, m), 3.39 (2H, t, J=8.2Hz), 3.64 (2H, m), 3.89 (1H, m), 6.77 (1H, s), 6.82 (1H, d, J=7.4Hz), 7.00 (1H, d, J=7.4Hz), 7.19 (2H, m), 7.25 (2H, m), 7.34 (2H, m), 7.65 (2H, m).

FAB-Mass; 417 (MH<sup>+</sup>).

実施例202 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-ピロリドン-1-イル)メチルインドリンの合成



2-ピロリドン (85mg) のジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に、60%-水素化ナトリウム (40mg) を加え 50℃ で 2 時間攪拌後、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-クロロメチルインドリン (200 mg) を添加し、更に 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび水を加え有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イー（酢酸エチル／エタノール系）で精製後、常法により塩酸塩とし、紫色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩（170mg）を得た。（収率；69%）

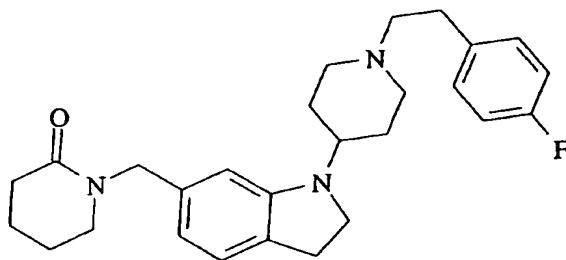
融点（塩酸塩）：140-142℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 81-1. 92 (4H, m) , 1. 94-2. 08 (2H, m) , 2. 25 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 2. 81-2. 87 (2H, m) , 3. 00-3. 35 (10H, m) , 3. 57-3. 74 (3H, m) , 4. 22 (2H, s) , 6. 35 (1H, s) , 6. 40 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 6. 96 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7. 14-7. 19 (2H, m) , 7. 30-7. 34 (2H, m) .

FAB-Mass; 422 (MH $^+$ ) .

実施例203 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-ピペリドン-1-イル)メチルインドリンの合成



実施例202と同様にし、2-ピペリドン（64mg）、60%-水素化ナトリウム（26mg）および1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-クロロメチルインドリン（200mg）から、暗赤色吸湿性アモルファス状の標題化合物の塩酸塩（130mg）を得た。（収率；51%）

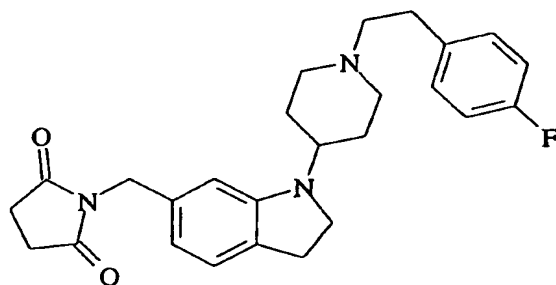
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 60-1. 73 (4H, m) , 1. 82-1. 89 (2H, m) , 2. 02-2. 15 (2H, m) , 2. 26-

2.32 (2H, m), 2.87 (2H, t, J=8Hz), 3.04-3.16 (6H, m), 3.21-3.28 (2H, m), 3.34 (2H, t, J=8Hz), 3.60-3.70 (2H, m), 4.40 (2H, s), 6.41 (1H, s), 6.45 (1H, d, J=8Hz), 6.98 (1H, d, J=8Hz), 7.16-7.21 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m).

FAB-Mass: 436 (MH<sup>+</sup>).

実施例204 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(サクシニミド-1-イル)メチルインドリンの合成



実施例202と同様にし、コハク酸イミド (64mg)、60%-水素化ナトリウム (26mg) および 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-クロロメチルインドリン (200mg) から、暗紫色吸湿性アモルファス状の標題化合物の塩酸塩 (140mg) を得た。(収率; 55%)

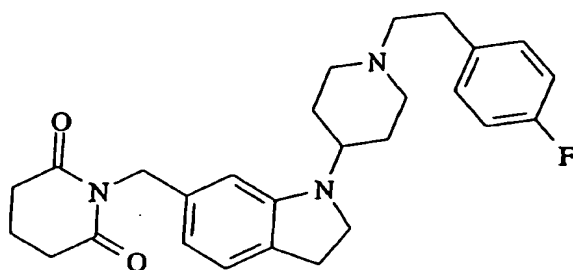
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.84-2.05 (4H, m), 2.67 (4H, s), 2.85 (2H, t, J=8Hz), 3.02-3.20 (4H, m), 3.24-3.35 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 4.43 (2H, s), 6.41-6.44 (2H, m), 6.94 (1H, d, J=8Hz), 7.17-7.22 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m).

FAB-Mass: 436 (MH<sup>+</sup>).

実施例205 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(グルタルイミド-1-イル)メチルインドリンの合成





実施例202と同様にし、グルタリイミド (73mg)、60%-水素化ナトリウム (26mg) および1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-クロロメチルインドリン (200mg) から、淡かっ色粉末結晶の標題化合物のシュウ酸塩 (240mg) を得た。(収率 ; 82%)

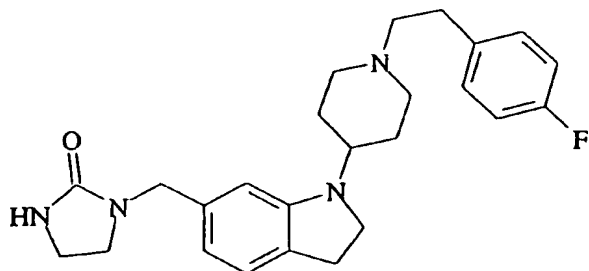
融点 (シュウ酸塩) : 109-111℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.80-1.91 (6H, m)、2.65 (4H, t,  $J=6\text{Hz}$ )、2.83 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ )、2.92-3.04 (4H, m)、3.12-3.22 (2H, m)、3.31 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ )、3.49-3.71 (3H, m)、4.72 (2H, s)、6.35-6.37 (2H, m)、6.91 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )、7.15-7.20 (2H, m)、7.31-7.35 (2H, m)。

FAB-Mass ; 450 (MH $^+$ )。

実施例206 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-イミダゾリドニル)メチルインドリンの合成



実施例202と同様にし、2-イミダゾリドン(60mg)、60%-水素化ナトリウム(28mg)および1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-クロロメチルインドリン(260mg)から、白色プリズム結晶の標題化合物のシュウ酸塩(120mg)を得た。(収率; 33%)

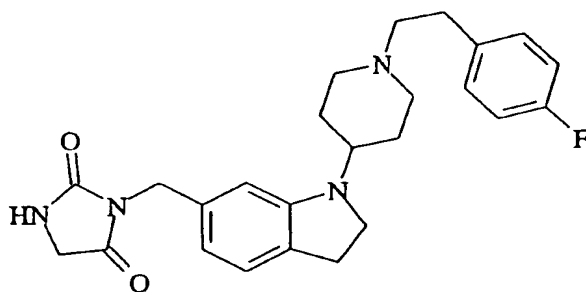
融点(シュウ酸塩); 184-186℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm)

1. 80-1. 89 (4H, m), 2. 86 (2H, t, J=8Hz), 2. 90-2. 99 (4H, m), 3. 08-3. 24 (6H, m), 3. 33 (2H, t, J=8Hz), 3. 47-3. 55 (2H, m), 3. 60-3. 68 (1H, m), 4. 10 (2H, s), 6. 34-6. 37 (2H, m), 6. 43 (1H, d, J=8Hz), 6. 97 (1H, d, J=8Hz), 7. 15-7. 19 (2H, m), 7. 31-7. 34 (2H, m).

FAB-Mass; 423 (MH<sup>+</sup>).

実施例207 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2,4-イミダゾリジンジオン-3-イル)メチルインドリンの合成



実施例202と同様にし、ヒダントイン(130mg)、60%-水素化ナトリウム(54mg)および1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-クロロメチルインドリン(400mg)から、白色粉末結晶の標題化合物(230mg)を得た。(収率; 49%)

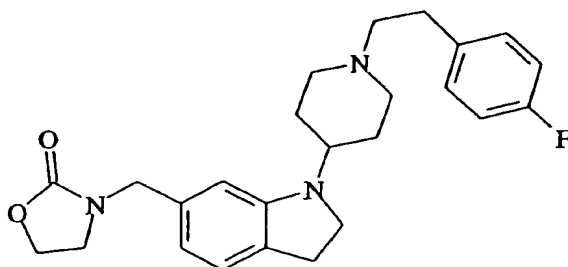
融点：191-193℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 68-1. 84 (4H, m) , 2. 11-2. 21 (2H, m) , 2. 56-2. 63 (2H, m) , 2. 76-2. 83 (2H, m) , 2. 90 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 3. 06-3. 15 (2H, m) , 3. 39 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 3. 35-3. 46 (1H, m) , 3. 92 (2H, s) , 4. 57 (2H, s) , 5. 90 (1H, s) , 6. 47 (1H, s) , 6. 65 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 6. 94-7. 00 (3H, m) , 7. 13-7. 19 (2H, m) .

FAB-Mass ; 436 (MH $^+$ ) .

実施例208 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-オキサゾリドン-3-イル)メチルインドリンの合成



実施例202と同様にし、2-オキサゾリドン(120mg)、60%-水素化ナトリウム(54mg)および1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-クロロメチルインドリン(400mg)から、淡赤色吸湿性アモルファス状の標題化合物の塩酸塩(450mg)を得た。(収率；92%)

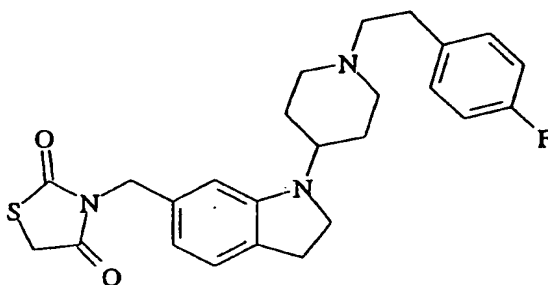
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 82-1. 90 (2H, m) , 2. 05-2. 18 (2H, m) , 2. 89 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 3. 03-3. 15 (4H, m) , 3. 19-3. 28 (2H, m) , 3. 31-3. 80 (7H, m) , 4. 21-4. 29 (4H, m) , 6. 44-6. 50 (2H, m) , 7. 01 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7. 16-7. 21 (2H, m) , 7. 32

-7.36 (2H, m).

FAB-Mass; 424 (MH<sup>+</sup>).

実施例209 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2,4-チアゾリジンジオン-3-イル)メチルインドリンの合成



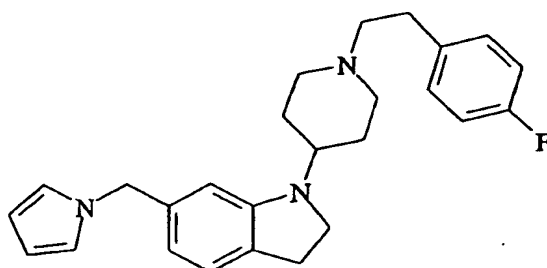
実施例202と同様にし、2,4-チアゾリジンジオン(110mg)、60%-水素化ナトリウム(40mg)および1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-クロロメチルインドリン(300mg)から、赤色吸湿性アモルファス状の標題化合物の塩酸塩(120mg)を得た。(収率; 30%)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm)

1.83-2.06(4H, m)、2.86(2H, t, J=8Hz)、3.10-3.19(4H, m)、3.24-3.35(4H, m)、3.60-3.76(3H, m)、4.27(2H, s)、4.56(2H, s)、6.43-6.45(2H, m)、6.97(1H, d, J=8Hz)、7.17-7.22(2H, m)、7.32-7.36(2H, m).

FAB-Mass; 454 (MH<sup>+</sup>).

実施例210 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(ピロール-1-イル)メチルインドリンの合成



実施例202と同様にし、ピロール (50mg)、60%-水素化ナトリウム (30mg) および 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-クロロメチルインドリン (250mg) から、かっ色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (240mg) を得た。(収率 ; 82%)

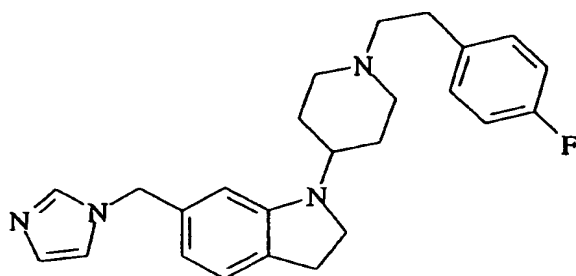
融点 (塩酸塩) ; 162℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.80-1.87 (2H, m), 2.06-2.19 (2H, m), 2.84 (2H, t, J=8Hz), 2.99-3.12 (4H, m), 3.18-3.25 (2H, m), 3.33 (2H, t, J=8Hz), 3.56-3.70 (3H, m), 4.92 (2H, s), 5.94-5.96 (2H, m), 6.41 (1H, d, J=8Hz), 6.52 (1H, s), 6.75-6.77 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=8Hz), 7.14-7.19 (2H, m), 7.29-7.34 (2H, m), 11.06 (1H, br-s).

FAB-Mass ; 405 (MH<sup>+</sup>).

実施例211 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(イミダゾール-1-イル)メチルインドリンの合成



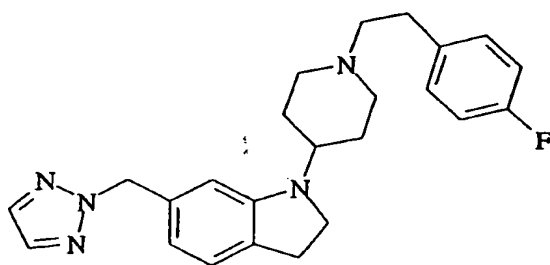
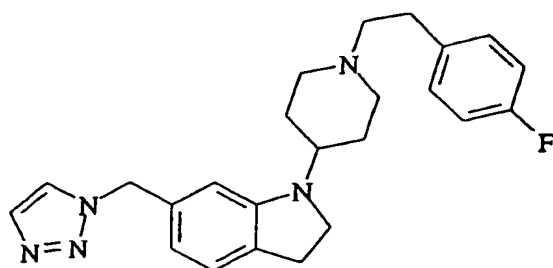
実施例202と同様にし、イミダゾール (50mg)、60%-水素化ナトリウム (30mg) および 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-クロロメチルインドリン (250mg) から、赤色吸湿性アモルファス状の標題化合物の塩酸塩 (260mg) を得た。(収率 ; 88%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 81-1. 90 (2H, m) , 2. 15-2. 28 (2H, m) , 2. 86 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 2. 99-3. 14 (4H, m) , 3. 21-3. 29 (2H, m) , 3. 36 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 3. 58-3. 68 (3H, m) , 5. 25 (2H, s) , 6. 59 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 6. 81 (1H, s) , 7. 01 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7. 14-7. 19 (2H, m) , 7. 30-7. 34 (2H, m) , 7. 66 (1H, s) , 7. 82 (1H, s) , 11. 07 (1H, br-s) .

FAB-Mass ; 405 (MH $^+$ ) .

実施例212 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチルインドリンおよび1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)メチルインドリンの合成



実施例 202 と同様にし、1, 2, 3-トリアゾール (51mg)、60%-水素化ナトリウム (30mg) および 1-[1-(4-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-6-クロロメチルインドリン (250mg) から、高極性の 1-[1-(4-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-6-(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチルインドリンの塩酸塩 (180mg) を暗赤色吸湿性アモルファスとして (収率 ; 61%)、

また、低極性の 1-[1-(4-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-6-(1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) メチルインドリンの塩酸塩 (40mg) を淡赤色吸湿性アモルファスとして (収率 ; 14%)、それぞれ得た。

(1) 1-[1-(4-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-6-(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチルインドリン (高極性)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1. 80-1. 88 (2H, m)、2. 05-2. 18 (2H, m)、2. 87 (2H, t, J=8Hz)、3. 02-

3.14 (4H, m), 3.21-3.30 (2H, m), 3.34 (2H, t, J=8Hz), 3.60-3.75 (3H, m), 5.46 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=8Hz), 6.57 (1H, s), 7.00 (1H, d, J=8Hz), 7.16-7.21 (2H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.73 (1H, s), 8.17 (1H, s), 10.88 (1H, br-s).

FAB-Mass; 406 (MH<sup>+</sup>).

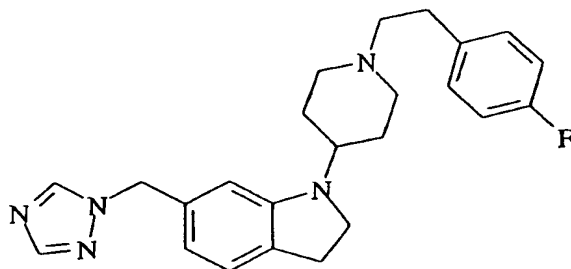
(2) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)メチルインドリン (低極性)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm)

1.81-1.90 (2H, m), 1.94-2.10 (2H, m), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 3.01-3.18 (4H, m), 3.22-3.30 (2H, m), 3.33 (2H, t, J=8Hz), 3.60-3.75 (3H, m), 5.49 (2H, s), 6.45 (1H, d, J=8Hz), 6.48 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=8Hz), 7.17-7.22 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 7.78 (2H, s).

FAB-Mass; 406 (MH<sup>+</sup>).

実施例 213 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1,2,4-トリアゾール-2-イル)メチルインドリンの合成



実施例 202と同様にし、1,2,4-トリアゾール (51mg)、60%-水素化ナトリウム (30mg) および 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-クロロメチルインドリン (250mg) から、かっ色吸湿性アモル



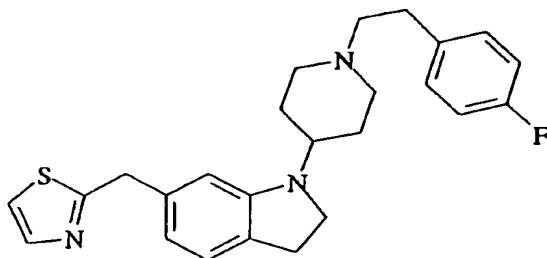
ファス状の標題化合物の塩酸塩 (210mg) を得た。 (収率 ; 71%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

1. 81-1. 90 (2H, m) , 1. 95-2. 14 (2H, m) , 2. 87 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 3. 01-  
3. 15 (4H, m) , 3. 21-3. 32 (2H, m) , 3. 34 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 3. 60-3. 74 (3H,  
m) , 5. 27 (2H, s) , 6. 48 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 6. 50-6. 59 (1H, m) , 6. 99 (1H, d,  
 $J=8\text{Hz}$ ) , 7. 17-7. 22 (2H, m) , 7. 32-7. 40 (2H, m) , 7. 97-8. 00 (1H, m) ,  
8. 64-8. 72 (1H, m) .

FAB-Mass : 406 (MH $^+$ ) .

実施例214 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-  
(2-チアゾリル)メチルインドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-チオカルバ  
モイルメチルインドリン (150mg) 、 40%-クロロアセトアルデヒド (30  
0mg) 、 炭酸カリウム (79mg) およびジメトキシエタン (32ml) の混合物  
を一夜攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣に、  
無水トリフルオロ酢酸 (240mg) 、 ピリジン (210mg) およびジメトキシ  
エタン (4ml) を加え、30分攪拌後、反応液を減圧濃縮した。飽和炭酸  
水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルで希釈後有機層を飽和食塩  
水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をNH-シリカゲ

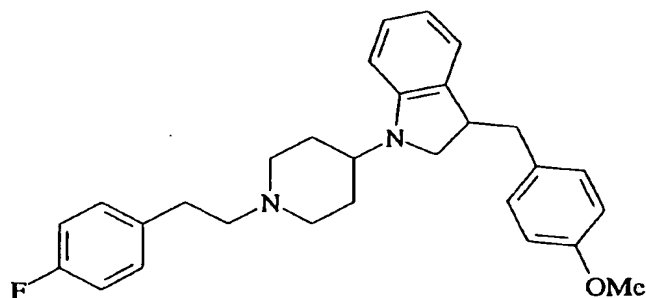
ルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製後、常法により塩酸塩とし、かっ色吸湿性アモルファス状の標題化合物の塩酸塩（40mg）を得た。（収率； 23%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 82-1. 90 (2H, m) , 2. 03-2. 15 (2H, m) , 2. 88 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 3. 03-3. 15 (4H, m) , 3. 20-3. 28 (2H, m) , 3. 35 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) , 3. 58-3. 66 (2H, m) , 3. 68-3. 80 (1H, m) , 4. 23 (2H, s) , 6. 55 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 6. 57 (1H, s) , 6. 99 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7. 16-7. 21 (2H, m) , 7. 31-7. 35 (2H, m) , 7. 60 (1H, s) , 7. 75 (1H, s) , 10. 82 (1H, br-s) .

FAB-Mass; 422 (MH $^+$ ) .

実施例215 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-3-(4-メトキシベンジル)インドリンの合成



3-(4-メトキシベンジル)インドリン（0. 2g）、1-(4-フルオロフェネチル)-4-ピペリドン（0. 262g）を用い、実施例16に従って、無色油状の標題化合物（0. 343g）を得た。（収率； 94. 9%）

これにシュウ酸（36mg）を加えて塩とし、無色結晶の標題化合物のシュウ酸塩（0. 101g）を得た。

融点 (シュウ酸塩) ; 187℃

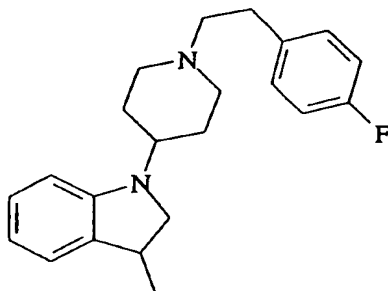
Oxalate

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1. 80 (4H, m) , 2. 63 (1H, dd, J=9. 0, 13. 6Hz) , 2. 96 (4H, m) , 3. 15 (4H, m) ,  
3. 27 (1H, t, J=8. 6Hz) , 3. 43 (1H, m) , 3. 52 (2H, m) , 3. 67 (1H, m) , 3. 74  
(3H, s) , 6. 52 (1H, d, J=7. 6Hz) , 6. 55 (1H, t, J=7. 6Hz) , 6. 87 (2H, d, J  
=8. 4Hz) , 6. 92 (1H, d, J=7. 6Hz) , 7. 01 (1H, t, J=7. 6Hz) , 7. 16 (2H, d,  
J=8. 4Hz) , 7. 18 (2H, d, J=8. 4Hz) , 7. 32 (2H, dd, J=6. 0, 8. 4Hz) .

ESI-Mass; 445. 3 (MH<sup>+</sup>) .

実施例 216 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-3-メ  
チルインドリンの合成



3-メチルインドリン (0. 2g) 、 1-(4-フルオロフェネチル)-4-ピペリ  
ドン (0. 50g) を用い、実施例 16 に従って、淡黄色油状の標題化合物  
(0. 384g) を得た。 (収率 ; 70. 7%)

これに塩酸を加えて塩とし、エタノールから再結晶して、無色結  
晶の標題化合物の塩酸塩 (0. 314g) を得た。

融点 (塩酸塩) ; 232℃

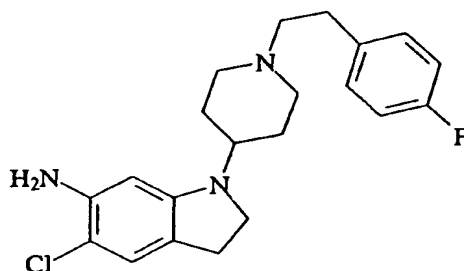
## Hydrochloride

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1. 25 (3H, d, J=6. 8Hz) , 1. 89 (2H, m) , 2. 33 (2H, m) , 2. 88 (1H, t, J=8. 0 Hz) , 3. 10 (4H, m) , 3. 23 (3H, m) , 3. 55 (1H, t, J=8. 0Hz) , 3. 61 (2H, m) , 3. 78 (1H, m) , 6. 67 (2H, m) , 7. 06 (2H, m) , 7. 18 (2H, t, J=8. 8Hz) , 7. 33 (2H, m) .

ESI-Mass; 339. 2 (MH<sup>+</sup>) .

実施例217 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-5-クロロ-6-アミノインドリンの合成



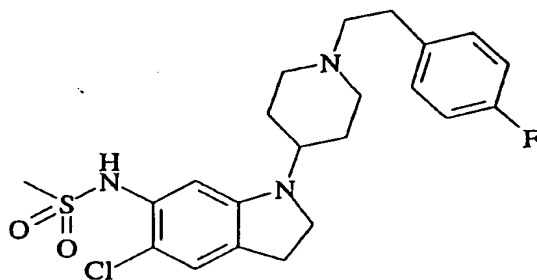
1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノインドリン (0. 5g) のアセトニトリル (50ml) 溶液に、室温でN-クロロコハク酸イミド (0. 24g) を添加し、1時間攪拌した。反応液を濾過後減圧濃縮し、5N-水酸化ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/エタノール系) で精製し、かつ色油状の標題化合物 (0. 19g) を得た。

(収率 ; 34%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm)

1. 69-1. 83 (4H, m), 2. 03-2. 11 (2H, m), 2. 51-2. 60 (2H, m), 2. 75-  
2. 82 (2H, m), 2. 83 (2H, t, J=8Hz), 3. 08-3. 15 (2H, m), 3. 20-3. 32 (1H,  
m), 3. 38 (2H, t, J=8Hz), 3. 85 (2H, br-s), 5. 89 (1H, s), 6. 89 (1H, s),  
6. 92-7. 00 (2H, m), 7. 11-7. 21 (2H, m).

実施例218 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-5-ク  
ロロ-6-メタンスルホニルアミノインドリンの合成



実施例116と同様にし、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン  
-4-イル]-5-クロロ-6-アミノインドリン (0. 19g) および塩化メタンス  
ルホニル (0. 058g) から、淡赤色粉末結晶の標題化合物のシュウ酸塩  
(160mg) を得た。(収率; 58%)

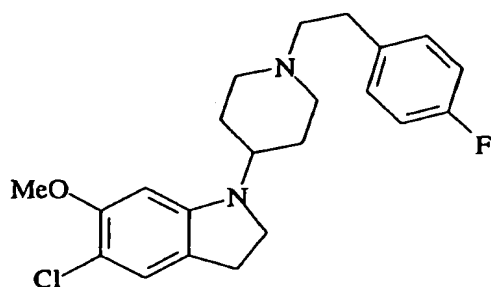
融点(シュウ酸塩); 193-196℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1. 73-1. 83 (4H, m), 2. 81-3. 00 (6H, m), 2. 91 (3H, s), 3. 09-3. 15 (2H,  
m), 3. 37 (2H, t, J=8Hz), 3. 42-3. 56 (2H, m), 3. 58-3. 65 (1H, m), 6. 49  
(1H, s), 7. 10 (1H, s), 7. 12-7. 20 (2H, m), 7. 23-7. 31 (2H, m).

FAB-Mass; 452 (MH<sup>+</sup>).

実施例219 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-5-ク  
ロロ-6-メトキシインドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メトキシインドリン (0.39g) の塩化メチレン (5ml) 溶液に、室温でN-クロロコハク酸イミド (0.15g) を添加し、20分攪拌した。反応液に5N-水酸化ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／エタノール系）で精製後、常法により塩酸塩とし、淡赤色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (0.10g) を得た。（収率；21%）

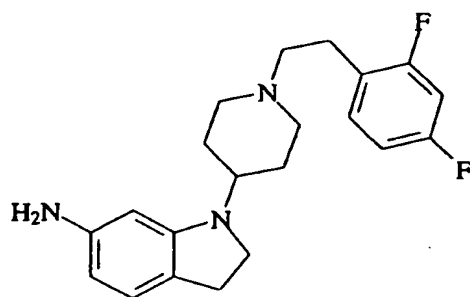
融点 (塩酸塩)；135-138℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)；δ (ppm)

1.83-2.08 (4H, m), 2.82 (2H, t, J=8Hz), 3.00-3.12 (4H, m), 3.21-3.29 (2H, m), 3.34 (2H, t, J=8Hz), 3.60-3.67 (2H, m), 3.72-3.84 (1H, m), 3.79 (3H, s), 6.34 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.15-7.20 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m).

FAB-Mass；399 (MH<sup>+</sup>).

実施例220 1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノインドリンの合成

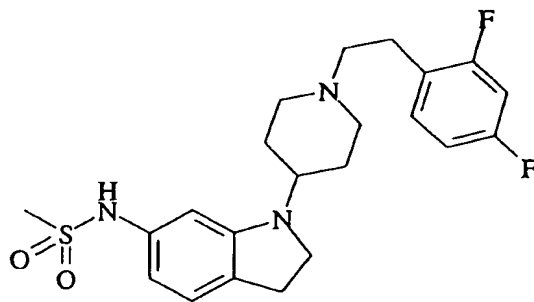


実施例2あるいは実施例110と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)-6-ニトロインドリン(3.5g)から、淡黄色粉末結晶の標題化合物(2.4g)を得た。(収率; 40%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1.69-1.88 (4H, m), 2.09-2.15 (2H, m), 2.52-2.60 (2H, m), 2.78-2.89 (2H, m), 3.07-3.11 (2H, m), 3.14-3.21 (1H, m), 3.22 (2H, t,  $J=8$  Hz), 3.50 (2H, br-s), 5.81 (1H, s), 5.98 (1H, d,  $J=8$  Hz), 6.72-6.83 (3H, m), 7.10-7.20 (1H, m).

実施例221 1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メタンスルホニルアミノインドリンの合成



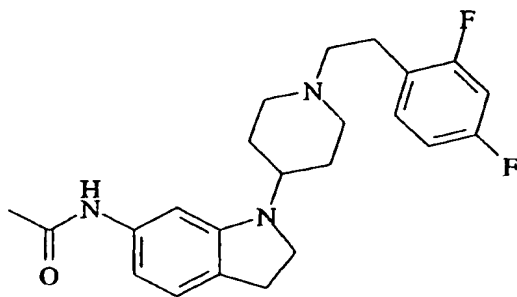
実施例116と同様にし、1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノインドリン(0.4g)および塩化メタンスルホニル(0.51g)から、淡黄色吸湿性アモルファス状の標題化合物の塩酸塩(240mg)を得た。(収率; 45%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm)

1.83-1.89 (2H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 2.84 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 2.89 (3H, s), 3.05-3.27 (6H, m), 3.33 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.35-3.43 (1H, m), 3.59-3.68 (2H, m), 6.38-6.41 (2H, m), 6.94 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.06-7.11 (1H, m), 7.22-7.28 (1H, m), 7.39-7.45 (1H, m), 9.34 (1H, br-s), 10.76 (1H, br-s).

FAB-Mass: 436 (MH $^+$ ).

実施例222 1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドインドリンの合成



実施例133と同様にし、1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノインドリン(0.6g)および無水酢酸(5ml)から、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩(640mg)を得た。(収率; 87%)

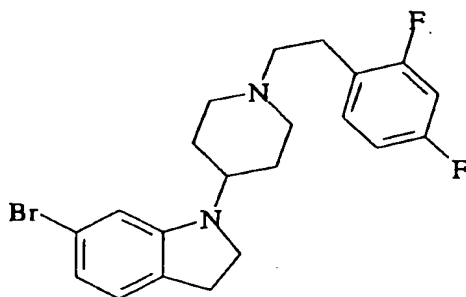
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm)



1. 83-1. 98 (4H, m), 1. 99 (3H, s), 2. 81 (2H, t, J=8Hz), 3. 00-3. 13 (4H, m), 3. 22-3. 33 (4H, m), 3. 55-3. 69 (3H, m), 6. 58 (1H, d, J=8Hz), 6. 90 (1H, d, J=8Hz), 6. 95 (1H, s), 7. 07-7. 12 (1H, m), 7. 24-7. 30 (1H, m), 7. 39-7. 45 (1H, m), 9. 69 (1H, br-s).

FAB-Mass; 400 (MH<sup>+</sup>).

実施例223 1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ブロモインドリンの合成

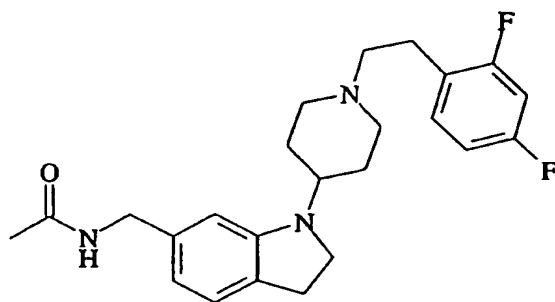


実施例2と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)-6-ブロモインドリン (3.0g) および臭化2,4-ジフルオロフェネチル (3.1g) から、白色粉末結晶の標題化合物 (2.7g) を得た。(収率; 60%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm)

1. 70-1. 85 (4H, m), 2. 10-2. 21 (2H, m), 2. 51-2. 63 (2H, m), 2. 79-2. 89 (2H, m), 2. 90 (2H, t, J=8Hz), 3. 08-3. 17 (2H, m), 3. 28-3. 37 (1H, m), 3. 41 (2H, t, J=8Hz), 6. 48 (1H, s), 6. 69 (1H, d, J=8Hz), 6. 72-6. 84 (2H, m), 6. 90 (1H, d, J=8Hz), 7. 11-7. 20 (1H, m).

実施例224 1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドリンの合成



実施例130～133と同様にし、1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロモインドリン(3.5g)から、灰色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩(0.26g)を得た。(収率；7.3%)

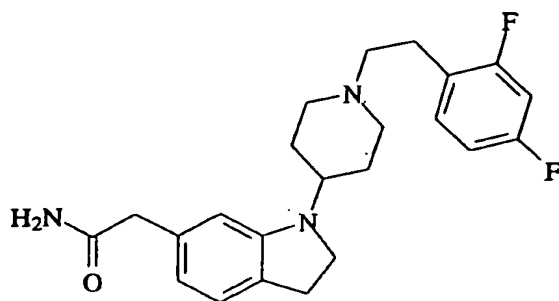
融点(塩酸塩)；179℃(分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )； $\delta$  (ppm)

1.80 (3H, s), 1.85-2.05 (4H, m), 2.90 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.03-3.28 (4H, m), 3.21-3.39 (4H, m), 3.64-3.78 (3H, m), 4.30 (2H, s), 6.51-6.60 (2H, m), 6.98-7.08 (2H, m), 7.11-7.19 (1H, m), 7.32-7.40 (1H, m), 8.25 (1H, br-s).

FAB-Mass；414 (MH $^+$ ).

実施例225 1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルバモイルメチルインドリンの合成



実施例136、142、145、147と同様にし、1-[1-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]-6-プロモインドリン(1.8g)から、淡緑色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩(0.12g)を得た。(収率；6.6%)

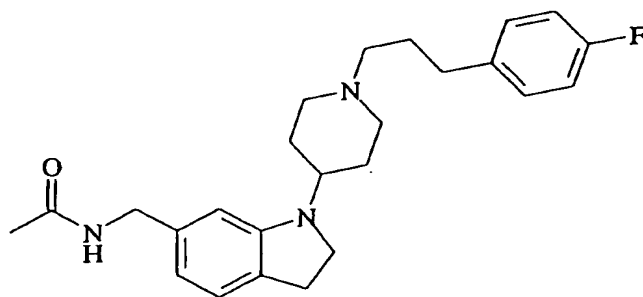
融点(塩酸塩)；241-243℃

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )； $\delta$ (ppm)

1.85-2.05(4H, m)、2.89(2H, t,  $J=8\text{Hz}$ )、3.03-3.18(4H, m)、3.21-3.43(4H, m)、3.49(2H, s)、3.64-3.77(3H, m)、6.52-6.59(2H, m)、6.98-7.10(4H, m)、7.29-7.35(1H, m)、7.59(1H, br-s)。

FAB-Mass；400(MH $^+$ )。

実施例226 1-[1-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドリンの合成



実施例2と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)-6-アセトアミドメチルインドリン(250mg)および臭化3-(4-フルオロフェニル)プロピル(240mg)から、淡黄色プリズム結晶の標題化合物(220mg)を得た。

(収率; 58%)

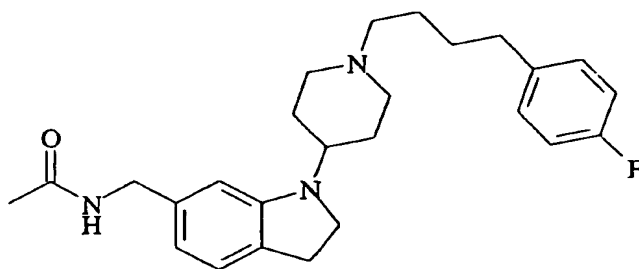
融点; 128-130℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm)

1. 73-1. 99 (6H, m), 2. 00 (3H, s), 2. 02-2. 20 (2H, m), 2. 39-2. 67 (4H, m), 2. 92 (2H, t, J=8Hz), 3. 02-3. 20 (2H, m), 3. 34-3. 44 (1H, m), 3. 41 (2H, t, J=8Hz), 4. 32 (2H, d, J=6Hz), 5. 71 (1H, br-s), 6. 33 (1H, s), 6. 45 (1H, d, J=8Hz), 6. 94-7. 00 (3H, m), 7. 12-7. 16 (2H, m).

FAB-Mass; 410 (MH<sup>+</sup>).

実施例227 1-[1-[4-(4-フルオロフェニル)ブチル]ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドリンの合成



実施例2と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)-6-アセトアミドメチルインドリン(250mg)および臭化4-(4-フルオロフェニル)ブチル(250mg)から、白色針状結晶の標題化合物(280mg)を得た。(収率; 70%)

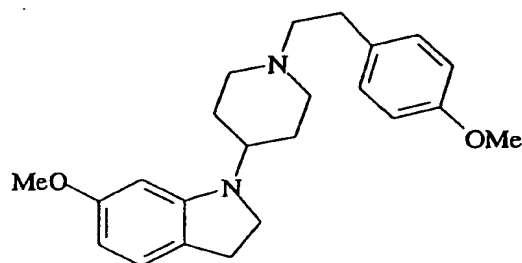
融点; 119-121℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.50-1.68 (4H, m), 1.70-1.84 (4H, m), 1.99-2.12 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.34-2.45 (2H, m), 2.57-2.64 (2H, m), 2.91 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.00-3.10 (2H, m), 3.32-3.44 (1H, m), 3.40 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 4.32 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.70 (1H, br-s), 6.31 (1H, s), 6.59 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.93-7.00 (3H, m), 7.10-7.14 (2H, m).

FAB-Mass; 424 (MH $^+$ ).

実施例228 1-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メトキシインドリンの合成



実施例2と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)-6-メトキシインドリン (320mg) および臭化4-メトキシフェネチル (360mg) から、白色粉末結晶の標題化合物のシュウ酸塩 (220mg) を得た。(収率; 34%)

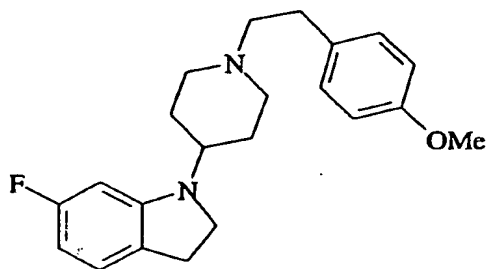
融点(シュウ酸塩); 165-167 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.74-1.88 (4H, m), 2.79 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 2.84-2.90 (4H, m), 3.03-3.12 (2H, m), 3.30 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.47-3.69 (3H, m), 3.67 (3H, s), 3.71 (3H, s), 6.07-6.15 (2H, m), 6.84-6.93 (3H, m), 7.16-7.21 (2H, m).

FAB-Mass; 367 (MH<sup>+</sup>).

実施例229 1-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-フルオロインドリンの合成



実施例2と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)-6-フルオロインドリン (250mg) および臭化4-メトキシフェネチル (290mg) から、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (120mg) を得た。(収率; 27%)

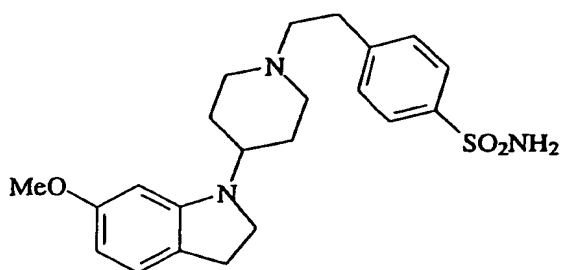
融点(塩酸塩); 212-214℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.83-1.92 (4H, m), 2.83 (2H, t, J=8Hz), 2.90-2.97 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.17-3.26 (2H, m), 3.38 (2H, t, J=8Hz), 3.60-3.73 (3H, m), 3.72 (3H, s), 6.24-6.29 (1H, m), 6.36-6.40 (1H, m), 6.87-6.97 (3H, m), 7.17-7.21 (2H, m).

FAB-Mass; 355 (MH<sup>+</sup>).

実施例230 1-[1-(4-スルファモイルフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メトキシインドリンの合成



実施例2と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)-6-メトキシインドリン (350mg) および臭化4-スルファモイルフェネチル (340mg) から、か  
つ色粉末結晶の標題化合物 (70mg) を得た。(収率; 13%)

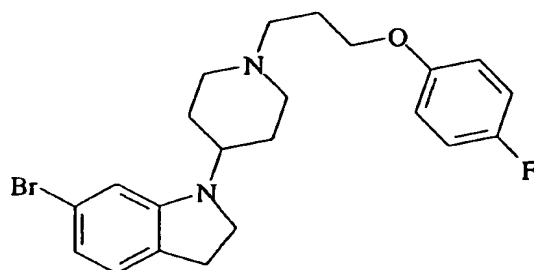
融点; 179-182℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1. 71-1. 90 (4H, m), 2. 11-2. 29 (2H, m), 2. 61-2. 70 (2H, m), 2. 82-  
2. 98 (4H, m), 3. 10-3. 21 (2H, m), 3. 31-3. 41 (3H, m), 3. 78 (3H, s),  
4. 98 (2H, br-s), 6. 00 (1H, s), 6. 12 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6. 94 (1H, d,  $J=8$   
Hz), 7. 35 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7. 85 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

FAB-Mass; 416 (MH $^+$ ).

実施例231 1-[1-(4-フルオロフェノキシプロピル)ピペリジン-4-イ  
ル]-6-ブロモインドリンの合成

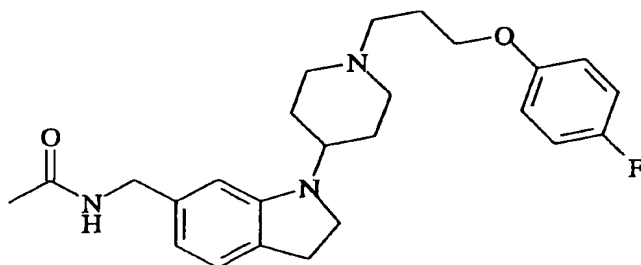


実施例2と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)-6-ブロモインドリン(1.6g)および臭化4-フルオロフェノキシプロピル(1.6g)から、白色粉末結晶の標題化合物(2.2g)を得た。(収率; 90%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1.51-1.85 (2H, m), 1.87-1.89 (2H, m), 1.92-2.19 (4H, m), 2.52-2.62 (2H, m), 2.90 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.03-3.14 (2H, m), 3.28-3.33 (1H, m), 3.42 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.97 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.45 (1H, s), 6.68 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.80-6.89 (3H, m), 6.92-7.00 (2H, m).

実施例232 1-[1-(4-フルオロフェノキシプロピル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドリンの合成



実施例130、131、133と同様にし、1-[1-(4-フルオロフェネノキシプロピル)ピペリジン-4-イル]-6-ブロモインドリン(1.2g)から、かっ色吸湿性アモルファス状の標題化合物のシュウ酸塩(46mg)を得た。

(収率; 3.2%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ );  $\delta$  (ppm)

1.77-1.93 (4H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.84 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 2.85-2.99 (2H, m), 3.04-3.12 (2H, m), 3.31 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.44-3.53 (2H, m), 3.60-3.69 (1H, m), 4.03 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.13 (2H,

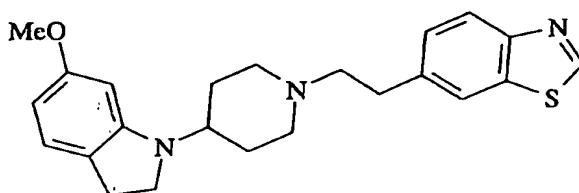


d, J=6Hz), 6.39 (1H, s), 6.45 (1H, d, J=8Hz), 6.93-6.98 (3H, m),

7.11-7.16 (2H, m), 8.21 (1H, t, J=6Hz).

FAB-Mass; 426 (MH<sup>+</sup>).

実施例233 1-[1-[2-(6-ベンゾチアゾリル)エチル]ピペリジン-4-イル]-6-メトキシインドリンの合成



6-(2-ブromoエチル)ベンゾチアゾール (0.108g)、1-(ピペリジン-4-イル)-6-メトキシインドリン (0.105g) を用い、実施例2に従って、黄色油状の標題化合物 (0.145g) を得た。(収率; 81.9%)

これにシュウ酸 (37mg) を加えて塩とし、エタノールから再結晶して、標題化合物のシュウ酸塩 (0.097g) を得た。

融点; 188℃

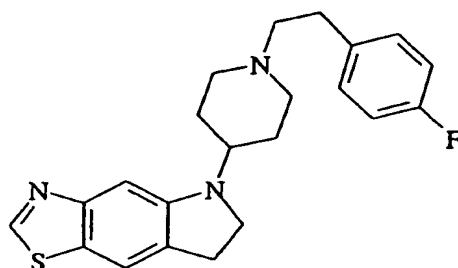
Oxalate

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.87 (4H, m), 2.82 (2H, t, J=7.6Hz), 3.21 (2H, br-t), 3.18 (2H, m),  
3.28 (2H, m), 3.34 (2H, t, J=7.6Hz), 3.58 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.72  
(1H, m), 6.12 (1H, d, J=7.6Hz), 6.15 (1H, s), 6.91 (1H, d, J=7.6Hz),  
7.50 (1H, d, J=8.4Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 8.10 (1H, s), 9.39 (1H,  
s).

ESI-Mass; 394.2 (MH<sup>+</sup>).

実施例234 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]チア  
ゾロ [5,4-f]インドリンの合成



実施例101と同様にし、チアゾロ [5,4-f] インドリン (0.2g)、1-(4-フルオロフェネチル)-4-ピペリドン (0.6g)、酢酸 (0.66g) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.79g) から、黄色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (0.34g) を得た。(収率; 71%)

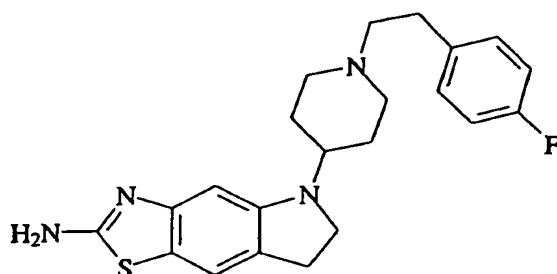
融点 (塩酸塩); 165℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.93-2.06 (4H, m), 2.98-3.06 (4H, m), 3.08-3.19 (2H, m), 3.24-3.32 (2H, m), 3.43 (2H, t, J=8Hz), 3.60-3.70 (2H, m), 3.81-3.90 (1H, m), 7.16-7.20 (3H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 7.70 (1H, s), 9.14 (1H, s).

FAB-Mass; 382 (MH<sup>+</sup>).

実施例235 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ア  
ミノチアゾロ [5,4-f]インドリンの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノインドリン (1.2g)、チオシアン酸カリウム (1.0g) の酢酸 (12ml) 溶液に臭素 (0.22ml) を滴下し、100℃で1時間加熱した。氷冷下、反応液に5N-水酸化ナトリウム水溶液およびクロロホルムを加え有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／エタノール系）で精製し、かつ色粉末結晶の標題化合物 (0.20g) を得た。（収率； 14%）

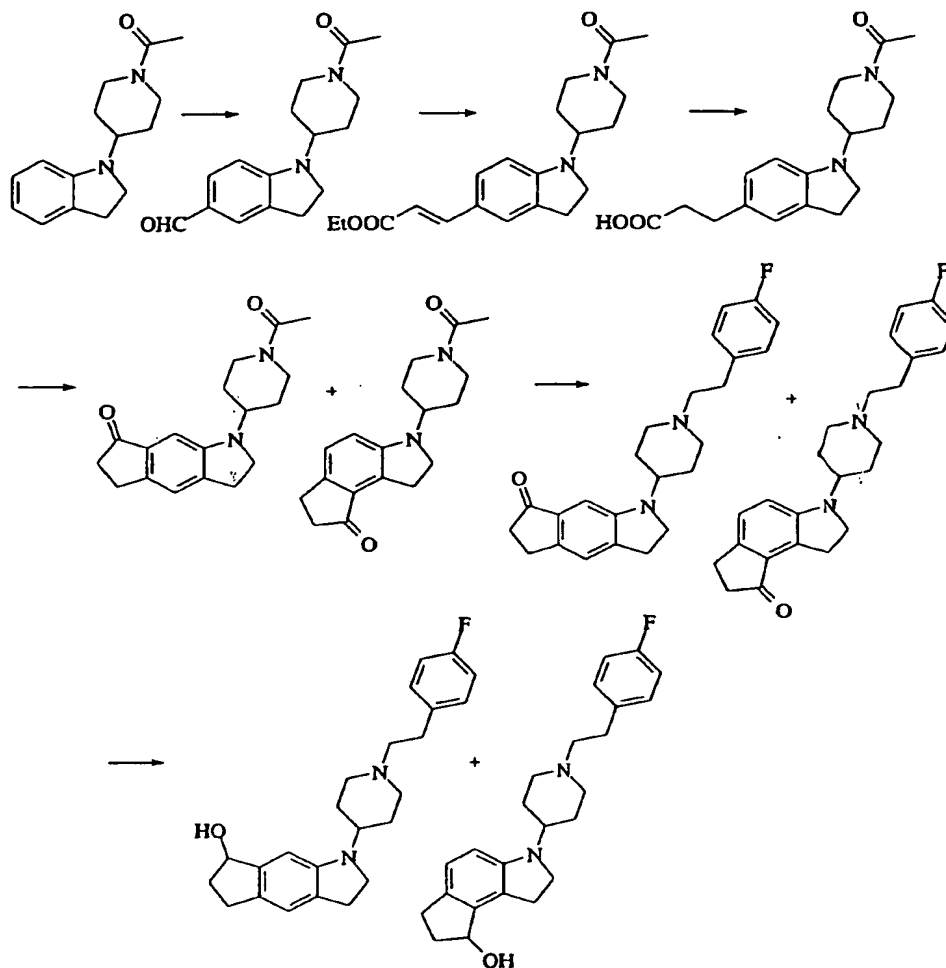
融点； 173℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm)

1.68-1.90 (2H, m), 2.07-2.16 (2H, m), 2.55-2.61 (2H, m), 2.75-2.82 (2H, m), 2.97 (2H, t, J=8Hz), 3.07-3.14 (2H, m), 3.36-3.45 (1H, m), 3.41 (2H, t, J=8Hz), 5.25 (2H, br-s), 6.62 (1H, s), 6.94-6.99 (2H, m), 7.14-7.19 (3H, m).

FAB-Mass; 397 (MH<sup>+</sup>).

実施例236 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-7-ヒドロキシ-(4a, 7a)-シクロヘキサノインドリンおよび1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-4-ヒドロキシ-(3b, 6a)-シクロヘキサノインドリンとそれぞれのシュウ酸塩の合成



60%-水素化ナトリウム (0.4g) の THF (30ml) 懸濁液にトリエチルホスホノアセテート (2.24g) を氷冷下滴下した。水素の発生が終わった後、この反応液に 1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-インドリン-7-カルボキサルデヒド (2.4g) の THF (20ml) 溶液を滴下し、室温で3時間反応させた。反応液を酢酸エチルと水に分配し、水洗、乾燥、減圧濃

縮した。

残渣をエタノール (50ml) に溶解し、10%-パラジウム炭素 (0.3g) を加え、常圧で水素添加した。反応終了後、反応液をセライトを通してろ過、エタノール洗浄した。ろ液に5N-水酸化ナトリウム水 (5ml) を加え、50℃で1時間反応させた。反応液を冷却後、5N-塩酸水 (5ml) を加え減圧濃縮した。残渣に塩化メチレン (100ml) を加え、セライトを通してろ過し、ろ液を濃縮した。

得られた粗カルボン酸 (1.8g) にポリリン酸 (30g) を加え、120℃で2時間反応させた。反応液を50℃に冷却し、水 (200ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、10%-炭酸カリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄、乾燥、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン系) で精製して、無色油状のシクロペンタノン体の混合物 0.31gを得た。

この混合物をエタノール (15ml) に溶解し、8N-水酸化ナトリウム水溶液 (5ml) を加え、6時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルと塩化アンモニウム水溶液に分配し、酢酸エチル層を水洗、乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルショートカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製し、淡褐色の油状混合物 0.21gを得た。

この油状混合物 (0.20g)、4-フルオロフェネチルブロミド (0.18g)、炭酸カリウム (0.43g) をDMF (15ml) に懸濁し、60℃で12時間反応させた。反応液を酢酸エチルと水に分配し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して無色油状のケトン体混合物 0.12gを得た。

ケトン体混合物をメタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウムを室温に加え、30分反応させた。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルと水に分配し、酢酸エチル層を水洗、乾燥、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール系）で精製して、無色油状の1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-7-ヒドロキシ-(4a, 7a)-シクロヘキサノインドリン (0.04g) と1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-4-ヒドロキシ-(3b, 6a)-シクロヘキサノインドリン 0.03gを得た。それぞれをメタノールに溶解し、シュウ酸と反応させ、溶媒を留去し、残渣にエーテルを加え得られた沈殿物を濾取、乾燥し、標題化合物のシュウ酸塩をそれぞれアモルファスとして得た。

(1) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-7-ヒドロキシ-(4a, 7a)-シクロヘキサノインドリン

Oxalate

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) ; δ (ppm)

1. 87 (1H, m), 2. 04 (4H, m), 2. 39 (1H, m), 2. 63 (1H, m), 2. 86 (3H, m),  
3. 02-3. 25 (4H, m), 3. 30-3. 40 (4H, m), 3. 70-3. 85 (3H, m), 5. 06 (1H,  
br-t), 6. 56 (1H, s), 6. 92 (1H, s), 7. 05 (2H, t, J=8. 0Hz), 7. 31 (2H,  
br).

FAB-Mass; 381 (MH<sup>+</sup>).

(2) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-4-ヒドロキシ-(3b, 6a)-シクロヘキサノインドリン

Oxalate

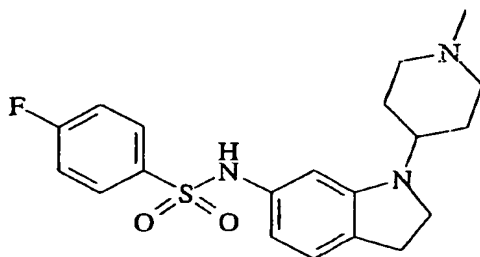
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) ; δ (ppm)

1. 87-2. 06 (5H, m), 2. 37 (1H, m), 2. 65 (1H, m), 2. 93 (2H, m), 3. 02-

3. 23 (5H, m), 3. 30-3. 40 (4H, m), 3. 70-3. 84 (3H, m), 5. 15 (1H, br-t),  
 6. 48 (1H, d, J=8. 0Hz), 6. 92 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 05 (2H, t, J=8. 0Hz),  
 7. 32 (2H, br-t).

FAB-Mass: 381 (MH<sup>+</sup>).

実施例237 1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-6-(4-フルオロベンゼン  
ンスルホニルアミノ)インドリンの合成



実施例101と同様にし、6-(4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)インドリン (0. 3g)、1-メチル-4-ピペリドン (0. 17g)、酢酸 (0. 36g) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 41g) から、淡黄色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (0. 08g) を得た。(収率: 19%)

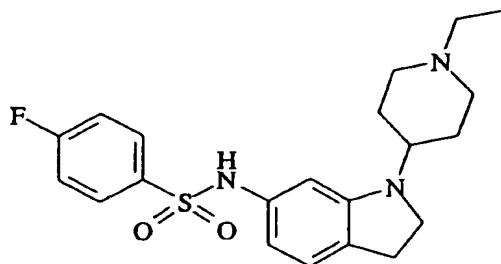
融点 (塩酸塩): 170-172℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm)

1. 63-1. 71 (2H, m), 1. 80-1. 94 (2H, m), 2. 71 (3H, s), 2. 76 (2H, t, J=8 Hz), 3. 03-3. 14 (2H, m), 3. 24 (2H, t, J=8Hz), 3. 40-3. 56 (3H, m),  
 6. 18 (1H, d, J=8Hz), 6. 22 (1H, s), 6. 81 (1H, d, J=8Hz), 7. 35-7. 39  
 (2H, m), 7. 69-7. 78 (2H, m).

FAB-Mass: 390 (MH<sup>+</sup>).

実施例238 1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-6-(4-フルオロベンゼ

ンスルホニルアミノ)インドリンの合成

実施例101と同様にし、6-(4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)インドリン (0.3g)、1-エチル-4-ピペリドン (0.19g)、酢酸 (0.36g) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.41g) から、淡黄色吸湿性アモルファス状の標題化合物の塩酸塩 (0.34g) を得た。(収率; 77%)

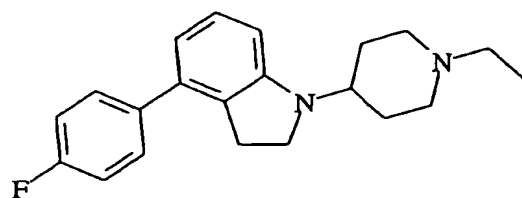
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.22 (3H, t, J=7Hz), 1.62-1.71 (2H, m), 1.80-1.99 (2H, m), 2.76 (2H, t, J=8Hz), 2.95-3.19 (4H, m), 3.22 (2H, t, J=8Hz), 3.48-3.80 (3H, m), 6.16 (1H, d, J=8Hz), 6.23 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8Hz), 7.31-7.40 (2H, m), 7.70-7.80 (2H, m).

FAB-Mass: 390 (MH<sup>+</sup>).

実施例239 1-(1-エチルピペリジニル)-4-(4-フルオロフェニル)インドリンの合成





実施例1と同様にし、4-(4-フルオロフェニル)インドリン (250mg)、1-エチル-4-ピペリドン (230mg)、酢酸 (430mg) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (510mg) から、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (200mg) を得た。(収率; 46%)

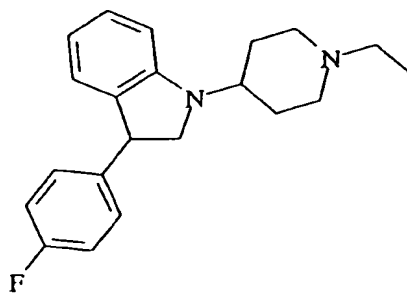
融点 (塩酸塩); 270℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1. 23 (3H, t, J=7Hz), 1. 83-2. 04 (4H, m), 2. 91-3. 12 (6H, m), 3. 24-3. 34 (2H, m), 3. 50-3. 57 (2H, m), 3. 70-3. 80 (1H, m), 6. 54 (1H, d, J=8 Hz), 6. 60 (1H, d, J=8Hz), 7. 09 (1H, t, J=8Hz), 7. 21-7. 26 (2H, m), 7. 45-7. 48 (2H, m), 9. 89 (1H, br-s).

FAB-Mass: 325 (MH<sup>+</sup>).

実施例240 1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)インドリンの合成



3-(4-フルオロフェニル)インドリン (0.184 g) を用い、実施例 16 と同様の方法で、黄色油状の標題化合物 (0.102 g) を得た。(収率 ; 38.0%)

これにシュウ酸 (14mg) を加えて塩とし、エタノールから再結晶して、標題化合物のシュウ酸塩 (0.063g) を得た。

融点 (シュウ酸塩) ; 216℃

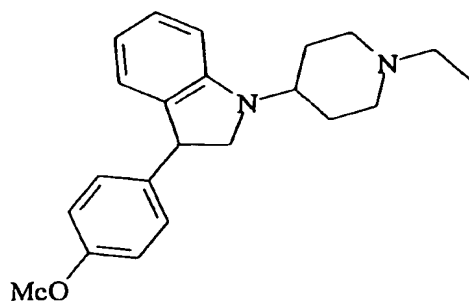
Oxalate

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.20 (3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ) , 1.90 (4H, m) , 2.96 (2H, m) , 3.04 (2H, m) , 3.23 (1H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ) , 3.48 (2H, m) , 3.75 (2H, m) , 4.42 (1H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ) , 6.58 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ) , 6.64 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ) , 6.78 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ) , 7.06 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ) , 7.14 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ) , 7.28 (1H, dd,  $J=5.6, 8.4\text{Hz}$ ) .

FAB-Mass ; 325 (MH $^+$ ) .

実施例 241 1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)インドリンの合成



臭化メトキシメチルトリフェニルホスホニウム (7.113g) 、 4-アニ

スアルデヒド (2.6ml) を用い、製造例41-1に従って、淡黄色油状物 (2.235g) を得た。これをイソプロパノール (25ml)、2N-塩酸 (25ml) に溶解し、フェニルヒドラジン (1.0ml) を加えて1時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮した。酢酸エチルを加え、有機層を分配し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、黄色油状物 (1.249g) を得た。これを用いて製造例54に従い、黄色油状物 (0.534g) を得、さらに1-エチル4-ピペリドンを用いて実施例16に従い、黄色油状の標題化合物 (0.307g) を得た。(収率; 4.4%)

これにシュウ酸 (41mg) を加えて塩とし、エタノールから再結晶して、淡黄色結晶の標題化合物のシュウ酸塩 (0.151g) を得た。

融点 (シュウ酸塩); 143°C

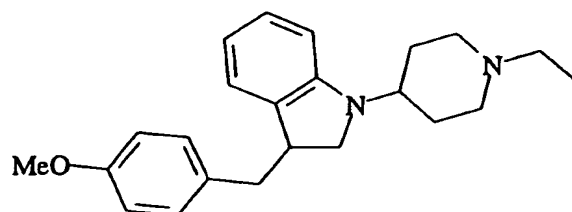
Oxalate

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.20 (3H, t, J=7.2Hz), 1.89 (4H, m), 2.95 (2H, m), 3.04 (2H, m), 3.19 (1H, t, J=8.4Hz), 3.48 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.75 (2H, m), 4.34 (1H, t, J=8.4Hz), 6.57 (1H, t, J=7.6Hz), 6.62 (1H, d, J=7.6Hz), 6.75 (1H, d, J=7.6Hz), 6.88 (2H, d, J=8.8Hz), 7.05 (1H, t, J=7.6Hz), 7.16 (2H, t, J=8.8Hz).

ESI-Mass; 337.1 (MH<sup>+</sup>).

実施例242 1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-3-(4-メトキシベンジル)インドリンの合成



3-(4-メトキシベンジル)インドリン (0.332g)、1-エチル-4-ピペリドン (0.28ml) を用い、実施例16に従って、淡黄色油状の標題化合物 (0.380g) を得た。(収率； 78.0%)

これにシュウ酸 (49mg) を加えて塩とし、アセトンから再結晶して、標題化合物のシュウ酸塩 (0.150g) を得た。

融点 (シュウ酸塩)； 136℃

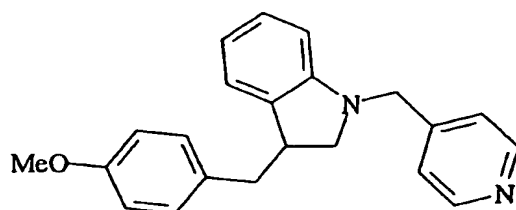
Oxalate

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )；  $\delta$  (ppm)

1.18 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ )、1.80 (4H, m)、2.63 (1H, dd,  $J=9.2, 13.6\text{Hz}$ )、  
2.89 (2H, m)、2.99 (4H, m)、3.23 (1H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ )、3.44 (3H, m)、3.67  
(1H, m)、3.73 (3H, s)、6.51 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ )、6.55 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ )、  
6.87 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )、6.92 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ )、7.01 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ )、  
7.15 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )。

ESI-Mass； 351.3 (MH $^+$ )。

実施例243-1 1-(4-ピリジルメチル)-3-(4-メトキシベンジル)インドリンの合成

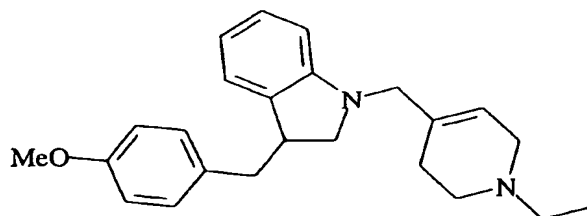


3-(4-メトキシベンジル)インドリン (2.0g)、4-ピリジンカルボキシアレヒド (1.2ml) を用い、実施例16に従って、淡黄色油状の標題化合物 (1.474g) を得た。(収率; 53.44%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

2.27 (1H, d,  $J=8.8, 14.0\text{Hz}$ ), 3.08 (2H, m), 3.36 (1H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ),  
3.55 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.20 (2H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ),  
7.06 (3H, m), 7.20 (2H, m), 8.53 (2H, dd,  $J=1.6, 4.8\text{Hz}$ ).

実施例243-2 1-[(1-エチルピペリジン-3-エン-4-イル)メチル]-3-(4-メトキシベンジル)インドリンの合成



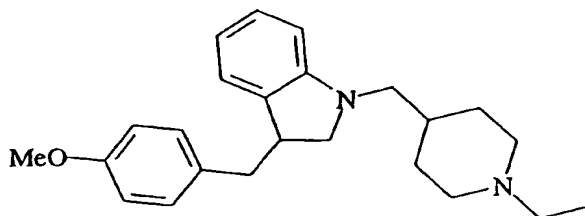
1-(4-ピリジルメチル)-3-(4-メトキシベンジル)インドリン (0.7g) をアセトニトリル (10ml) に溶解し、ヨウ化エチル (0.29ml) を加え、封管中70-90℃で9時間加熱した。反応液を放冷後、減圧濃縮した。残渣にエタノール (20ml)、水素化ホウ素ナトリウム (0.40g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチル (200ml) で

希釈し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製して、淡黄色油状の標題化合物 (0.115g) を得た。（収率； 15.0%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 12 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ )、2. 14 (2H, m)、2. 48 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ )、2. 56 (2H, m)、2. 73 (1H, dd,  $J=9.2, 14.4\text{Hz}$ )、2. 96 (2H, br-d)、3. 01 (2H, m)、3. 40 (2H, t,  $J=9.2\text{Hz}$ )、3. 53 (2H, br-s)、3. 79 (3H, s)、5. 58 (1H, br-s)、6. 47 (1H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ )、6. 61 (1H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ )、6. 83 (2H, m)、6. 83 (2H, m)、6. 91 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ )、6. 47 (1H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ )、7. 07 (3H, m)。

実施例243-3 1-[(1-エチルピペリジン-4-イル)メチル]-3-(4-メトキシベンジル)インドリンの合成



1-[(1-エチルピペリジン-3-エン-4-イル)メチル]-3-(4-メトキシベンジル)インドリン (0.115g) をエタノール (3.2ml) に溶解し、パラジウム炭素触媒を加えて常圧下室温で54時間接触還元を行った。触媒を濾去後、濾液を減圧濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製して、淡黄色油状の標題化合物 (0.053g) を得た。（収率； 45.8%）

これにシュウ酸 (6mg) を加えて塩とし、酢酸エチル／イソプロピル

エーテル混合溶媒から再結晶して、無色結晶の標題化合物のシュウ酸塩 (0.313g) を得た。

融点 (シュウ酸塩) ; 78℃

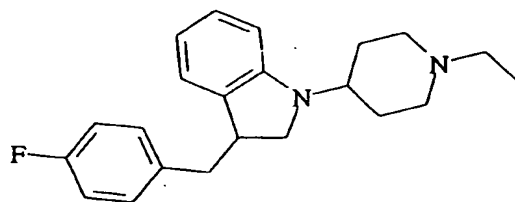
Oxalate

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.17 (3H, t, J=7.2Hz), 1.38 (2H, m), 1.82 (2H, br-t), 2.64 (1H, dd, J=8.6, 14.0Hz), 2.75 (2H, br-t), 2.83 (1H, m), 2.97 (4H, m), 3.29 (1H, t, J=8.6Hz), 3.34 (2H, br-d), 3.45 (1H, m), 3.73 (3H, s), 6.48 (1H, d, J=7.6Hz), 6.55 (1H, t, J=7.6Hz), 6.86 (2H, d, J=8.4Hz), 6.94 (1H, d, J=7.6Hz), 6.99 (1H, t, J=7.6Hz), 7.14 (2H, d, J=8.4Hz).

FAB-Mass; 365 (MH<sup>+</sup>).

実施例244 1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-3-(4-フルオロベンジル)インドリンの合成



3-(4-フルオロベンジル)インドリン (1.163 g)、1-エチル-4-ピペリドン (1.0ml) を用い、実施例16に従って、黄色油状の標題化合物 (1.614g) を得た。(収率 ; 93.7%)

これにシュウ酸 (21mg) を加えて塩とし、エタノールから再結晶して、標題化合物のシュウ酸塩を得た。

融点 (シュウ酸塩) ; 203℃

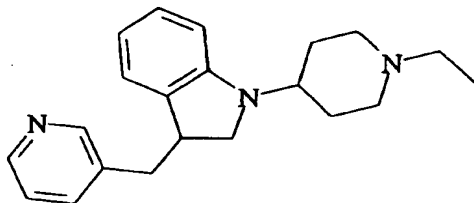
## Oxalate

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1. 20 (3H, t, J=7. 2Hz) , 1. 82 (4H, m) , 2. 70 (1H, dd, J=8. 8, 13. 2Hz) ,  
 2. 90-3. 07 (6H, m) , 3. 26 (1H, t, J=8. 8Hz) , 3. 41-3. 50 (3H, m) , 3. 68  
 (1H, m) , 6. 54 (2H, m) , 6. 91 (1H, d, J=7. 6Hz) , 7. 02 (1H, t, J=7. 6Hz) ,  
 7. 12 (2H, t, J=8. 8Hz) , 7. 27 (1H, dd, J=5. 6, 8. 8Hz) .

ESI-Mass; 339. 2 (MH<sup>+</sup>) .

実施例245 1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-3-(3-ピリジルメチル)  
インドリンの合成



3-(3-ピリジルメチル)インドリン (0. 253g) を用い、実施例16と同様の方法により、黄色油状の標題化合物 (0. 233g) を得た。(収率 ; 71. 0%)

これにシュウ酸 (65mg) を加えて塩とし、エタノールから再結晶して、標題化合物のシュウ酸塩 (0. 191g, 45. 5%) を得た。

融点 (シュウ酸塩) ; 149℃

## Oxalate

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

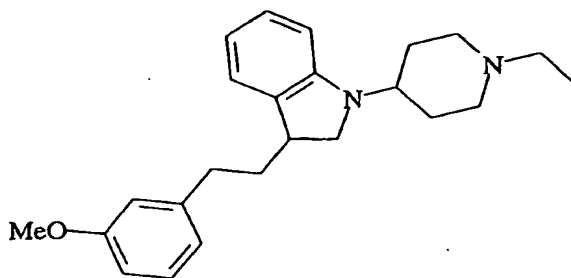
1. 20 (3H, t, J=7. 6Hz) , 1. 83 (4H, m) , 2. 76 (1H, dd, J=8. 8, 11. 6Hz) ,  
 3. 04 (6H, m) , 3. 29 (1H, t, J=8. 8Hz) , 3. 50 (3H, m) , 3. 68 (1H, m) , 6. 52



(1H, d, J=7.6Hz), 6.56 (1H, t, J=7.6Hz), 6.92 (1H, d, J=7.6Hz),  
 7.02 (1H, t, J=7.6Hz), 7.32 (1H, dd, J=4.8, 8.0Hz), 7.65 (1H, dt, J=  
 2.0, 8.0Hz), 8.43 (2H, m).

ESI-Mass: 322.2 (MH<sup>+</sup>).

実施例246 1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-3-(3-メトキシフェネチル)インドリンの合成



3-(3-メトキシフェネチル)インドリン (0.133 g) を用い、実施例  
 16に従って、淡黄色油状の標題化合物 (0.132 g) を得た。(収率；  
 52.3%)

これに塩酸を加えて塩とし、吸湿性アモルファス状の標題化合物  
 の塩酸塩を得た。

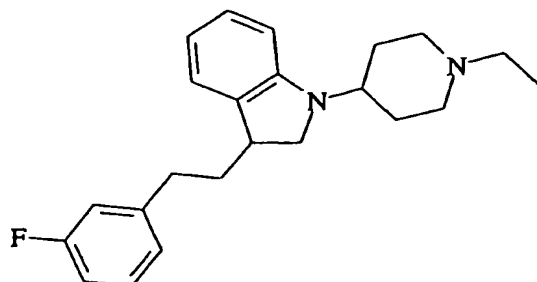
Hydrochloride

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.26 (3H, t, J=8.0Hz), 1.74 (1H, m), 1.86 (2H, m), 2.07 (3H, m), 2.63  
 (2H, t, J=8.0Hz), 2.99-3.07 (5H, m), 3.14 (1H, m), 3.52 (3H, t, J=  
 8.0Hz), 3.72 (1H, m), 3.74 (3H, s), 6.59 (2H, m), 7.02 (1H, t, J=8.0  
 Hz), 7.08 (1H, d, J=8.0Hz), 7.20 (1H, d, J=8.0Hz).

ESI-Mass: 365.2 (MH<sup>+</sup>).

実施例247 1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-3-(3-フルオロフェネチル)インドリンの合成



3-(3-フルオロフェネチル)インドリン (0.582g) を用い、実施例16に従って、黄色油状の標題化合物 (0.641g) を得た。(収率 ; 66.2%)

これにシュウ酸 (68mg) を加えて塩とし、酢酸エチルから再結晶して、無色結晶として標題化合物のシュウ酸塩 (0.313g) を得た。

融点 (シュウ酸塩) ; 138℃

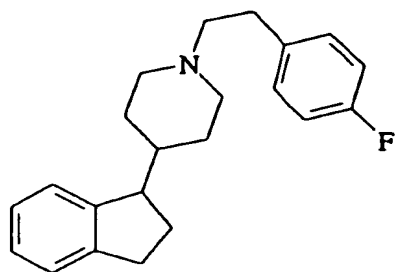
Oxalate

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm)

1.22 (3H, t, J=7.2Hz), 1.72 (1H, m), 1.89 (4H, m), 2.07 (1H, m), 2.67 (2H, t, J=8.4Hz), 2.97 (2H, br-t), 3.12 (1H, m), 3.50 (3H, t, J=8.4Hz), 3.70 (1H, m), 6.53 (1H, d, J=7.6Hz), 6.58 (1H, d, J=7.6Hz), 7.00 (2H, m), 7.06 (1H, d, J=7.6Hz), 7.09 (2H, m), 7.32 (1H, q, J=7.6Hz).

ESI-Mass; 353.1 (MH<sup>+</sup>).

実施例248 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]インダンの合成



実施例2と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)インダン(300mg)および臭化4-フルオロフェネチル(370mg)から、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩(250mg)を得た。(収率: 46%)

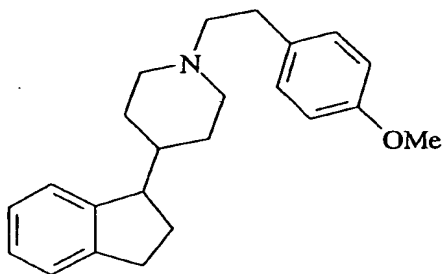
熔点 (鹽酸鹽): 222-224℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm)

1. 50-1. 98 (6H, m), 2. 01-2. 12 (1H, m), 2. 72-2. 94 (4H, m), 2. 98-3. 04 (2H, m), 3. 08-3. 22 (3H, m), 3. 46-3. 57 (2H, m), 7. 11-7. 22 (6H, m), 7. 28-7. 31 (2H, m), 10. 33 (1H, br-s).

FAB-Mass: 324 (MH<sup>+</sup>).

実施例249 1-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-4-イル]イン  
ダンの合成



実施例2と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)インダン(300mg)およ

び臭化4-メトキシフェネチル (390mg) から、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (260mg) を得た。(収率 ; 47%)

融点 (塩酸塩) ; 191℃ (分解)

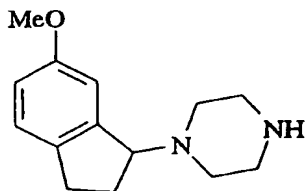
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.48-1.57 (1H, m), 1.60-1.97 (5H, m), 2.01-2.11 (1H, m), 2.71-3.00 (6H, m), 3.08-3.18 (3H, m), 3.45-3.56 (2H, m), 3.70 (3H, s), 6.87 (2H, d, J=8Hz), 7.11-7.23 (6H, m), 10.43 (1H, br-s).

FAB-Mass ; 336 (MH<sup>+</sup>).

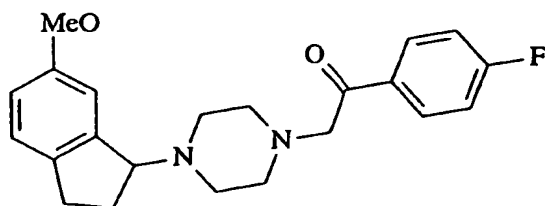
実施例250 1-[4-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペラジン-1-イル]-6-メトキシインダン塩酸塩の合成

(250-1) 1-(ピペラジン-1-イル)-6-メトキシインダン



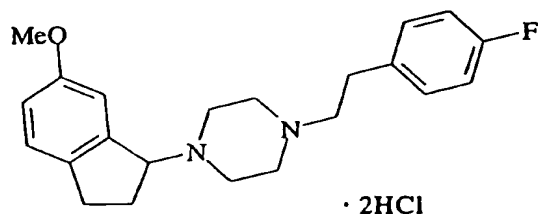
前実施例にて中間体として得た、1-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-メトキシインダン (2.20g)、8N-水酸化ナトリウム (8.0ml) をエタノール中で加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、塩化メチレンで抽出、乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製し、ロウ状の標題化合物 (1.48g) を得た。(収率 ; 73%)

(250-2) 1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-メトキシインダン



1-(ピペラジン-1-イル)-6-メトキシインダン (0.41 g) と塩化4-フルオロフェナシル (0.46 g) を5N-水酸化ナトリウム (2.0 ml) 存在下、塩化メチレン中、0℃で反応させた。塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン層を水洗、乾燥、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/アセトン系) で精製して、標題化合物 (0.60 g) を得た。

(250-3) 1-[4-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペラジン-1-イル]-6-メトキシインダン塩酸塩



水素化アルミニウムリチウム (0.13 g) をTHFに懸濁し、1-[4-(4-フルオロフェナシル)ピペラジン-1-イル]-6-メトキシインダン (0.60 g) のTHF溶液を滴下し、TLCで反応をチェックしながら加熱還流した。反応液を氷冷し、これに水 (0.13 ml)、5N-水酸化ナトリウム水 (0.13 ml)、水 (0.39 ml) の順に加え、室温で1時間攪拌した。析出した沈殿物をろ去し、THFで洗浄、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール系）で精製し、油状物（0.48g）を得た。（収率； 83%）

この油状物を常法により塩酸塩とし、白色粉末の標題化合物を得た。

融点； 213℃（分解）

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm)

2.03-2.19 (2H, m), 2.49-2.66 (10H, m), 2.69-2.90 (4H, m), 3.80 (3H, s), 4.32 (1H, t, J=7.2Hz), 6.77 (1H, dd, J=8.4, 2.8Hz), 6.90 (1H, d, J=2.8Hz), 6.93-6.99 (2H, m), 7.11 (1H, d, J=8.4Hz), 7.12-7.17 (2H, m).

FAB-Mass; 355 (MH<sup>+</sup>).

#### 実施例251 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-メトキシインダン塩酸塩の合成

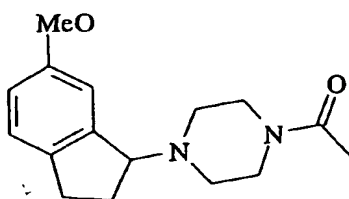
##### (251-1) 1-クロロ-6-メトキシインダン



6-メトキシインダン-1-オン（5.0g）をメタノール（50ml）に溶解し、テトラヒドロホウ酸ナトリウム（1.41g）を0℃で加え、室温で5時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルと水に分配し、酢酸エチル層を水洗、乾燥、減圧濃縮して、油状の6-メトキシインダン-1-オール（5.1g）を得た。このアルコール体を精製することなく、

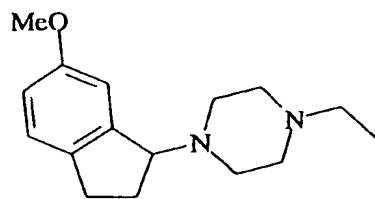
エーテル中にて、塩化チオニル (4.5ml) と室温で6時間反応させた。  
反応液を氷水に注ぎ、エーテルで抽出し、エーテル層を水洗、乾燥、  
減圧濃縮して標題化合物 (2.76g) を得た。

(251-2) 1-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-メトキシインダン



1-クロロ-6-メトキシインダン (2.76g)、1-アセチルピペラジン  
(2.30g)、炭酸カリウム (2.90g) をアセトン中にて、一夜加熱還流し  
た。反応液を冷却後、ろ過、アセトン洗浄し、ろ液を減圧濃縮した。  
残渣を酢酸エチルと水に分配、酢酸エチル層を水洗、乾燥、減圧濃  
縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/ア  
セトン系) で精製して、油状の標題化合物 (2.70g) を得た。

(251-3) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-メトキシインダン塩酸  
塩



・ 2HCl

水素化アルミニウムリチウム (0.14g) を THF に懸濁し、1-(4-アセチ

ルピペラジン-1-イル)-6-メトキシインダン (0.50g) の THF 溶液を滴下し、TLC で反応をチェックしながら加熱還流した。反応液を氷冷し、ここに水 (0.14ml)、5N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.14ml)、水 (0.42ml) の順に加え、室温で1時間撹拌した。析出した沈殿物をろ去し、THF で洗浄、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製し、油状の 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-メトキシインダン (0.30g) を得た。(収率 ; 63%)

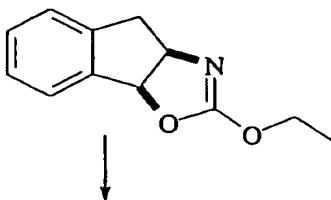
これを常法により塩酸塩とし、白色粉末の標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

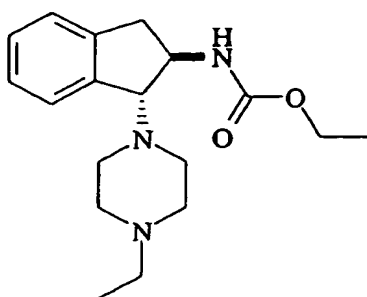
1.08 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ )、2.02-2.19 (2H, m)、2.41 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ )、  
2.43-2.65 (8H, m)、2.69-2.90 (2H, m)、3.80 (3H, s)、4.92 (1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ )、  
6.77 (1H, dd,  $J=8.4, 2.8\text{Hz}$ )、6.90 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ )、7.09 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )、

FAB-Mass: 261 (MH $^+$ )、

実施例 252 トランス-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-エトキシカルボキシアミノインダンの合成





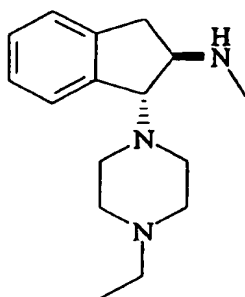


W095/04028号公報に基づいて合成した(±)-(Z)-2-エトキシ-3a,8b-ジヒドロ-4H-インデノ[2,1-d]オキサゾール(1.4g)と、エチルピペラジン(1.3ml)、スカンジウムトリフルオロメタンスルホネート(50mg)、トルエン(40ml)の混合物をW095/04028号公報の実施例13と Tetrahedron Lett., 1627-1628, 35(1994).の方法に従い、窒素気流下、70℃にて17時間撹拌した。室温に戻した後、反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を分配した。この有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を ChromatorexNH-シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製して、標題化合物(675mg)を得た。(収率; 31%)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm)

1.07(3H, t, J=7.2Hz), 1.23(3H, m), 2.40(2H, q, J=7.2Hz), 2.45(4H, br-s), 2.68(6H, m), 3.37(1H, dd, J=16.2, 7.4Hz), 4.02(1H, d, J=4.8Hz), 4.12(2H, m), 7.16-7.23(3H, m), 7.33(1H, m).

実施例253 トランス-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-メチルアミノインダンの合成

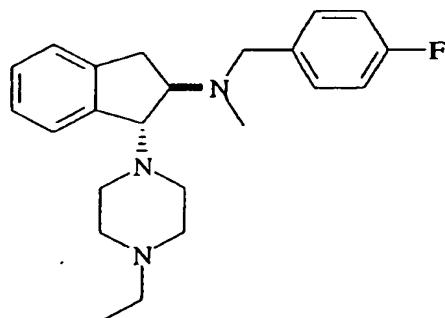


トランス-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-エトキシカルボキシ  
アミノインダン (670mg) を無水エーテル (20ml) に溶解し、室温にて水  
素化アルミニウムリチウム (401mg) を加えた。窒素気流下にて21時間  
攪拌後、水 (0.4ml)、5N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.4ml)、水 (1.2  
ml) を加えて攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮し  
て、標題化合物 (503mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

1.08 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.42 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.47 (4H, m), 2.69 (5H,  
m), 3.18 (1H, dd,  $J=16.2, 7.4\text{Hz}$ ), 3.48 (1H, dt,  $J=7.4, 4.8\text{Hz}$ ), 4.03  
(1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 7.14-7.21 (3H, m), 7.36 (1H, m).

実施例254 トランス-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-[メチル-  
(4-トリフルオロベンジル)アミノ]インダンの合成



実施例101と同様にし、N-メチルアミン (500mg)、4-フルオロベンズアルデヒド (0.52ml)、酢酸 (0.6ml) および塩化メチレン (20ml) から、標題化合物 (670mg) を得た。(収率 ; 95%)

これを酢酸エチル10mlに溶解し、4N-HCl/酢酸エチル溶液 (2ml) を加えた。溶媒を減圧濃縮後、エーテルを加えて再度濃縮した。真空ラインにて乾燥し、白色結晶の標題化合物の塩酸塩 (821mg) を得た。

free

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm)

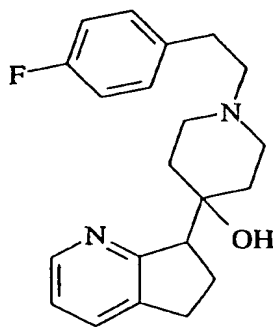
1.08 (3H, t, J=7.2Hz), 2.10 (3H, s), 2.41 (2H, q, J=7.2Hz), 2.45 (4H, br-s), 2.64 (4H, br-s), 2.95 (2H, m), 3.48 (3H, s), 3.73 (1H, ddd, J=7.4, 7.2, 4.4Hz), 4.33 (1H, d, J=4.4Hz), 6.98 (2H, m), 7.19 (3H, m), 7.29 (3H, m), 7.36 (1H, m).

HCl salt

融点 ; 196-198℃

FAB-Mass ; 368 (MH<sup>+</sup>).

実施例255 7-[4-ヒドロキシ-1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-5,6-ジヒドロ-7H-ピリンジンの合成



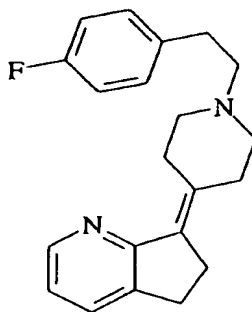
6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [B]ピリジン (1.00g, CAS登録番号 533-37-9) をテトラヒドロフラン (15ml) に溶解し、窒素気流下、マイナス55℃以下に冷却しながら1.6M-(n-ブチルリチウム)/ヘキサン溶液 (5.8ml) を滴下した。5分間攪拌の後、同温にて1-(4-フルオロフェネチル)-4-ピペリドン (2.04g) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液を20分間かけて滴下した。30分間攪拌の後、室温に戻し水を加え酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄の後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣 (3.17g) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/塩化メチレン系) で精製して、微褐色油状の標題化合物 (600mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

1.72-2.08 (4H, m), 2.22-3.10 (12H, m), 3.37 (1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 5.81 (1H, br-s), 6.93-7.01 (2H, m), 7.08 (1H, dd,  $J=8.0, 5.5\text{Hz}$ ), 7.12-7.20 (2H, m), 7.33 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.28 (1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ).

FAB-Mass; 341 (MH $^+$ ).

実施例 256 7-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イリデン]-5, 6-ジヒドロピリンジンの合成



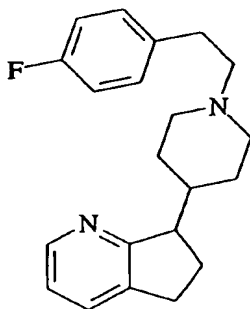
7-[4-ヒドロキシ-1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-5,6-ジヒドロ-7H-ピリンジン (350mg) をテトラヒドロフラン (3ml) に溶解し、氷冷下、塩化チオニル (0.11ml)、ならびにトリエチルアミン (0.50ml) を滴下した。室温で15分間攪拌の後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄の後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣 (250mg) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製し、油状の標題化合物 (45mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

2.45-2.50 (2H, m), 2.58-2.68 (6H, m), 2.75-2.95 (6H, m), 3.48 (2H, br-s), 6.93-7.00 (3H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.48 (1H, d, J=7.6Hz), 8.40 (1H, d, J=4.4Hz).

FAB-Mass; 323 (MH<sup>+</sup>).

実施例257 7-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-5,6-ジヒドロ-7H-ピリンジンの合成



7-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イルイデン]-5,6-ジヒドロピリンジン (100mg) をメタノール (5ml) に溶解し、酢酸2滴を滴下

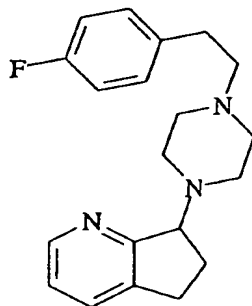
後、パラジウム触媒存在下、水素ガス圧 $3\text{kg}/\text{cm}^2$ 中で12時間激しく振とうした。触媒を濾去後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄の後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、油状の標題化合物(45mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

1. 22-1. 52 (2H, m), 1. 94-2. 40 (4H, m), 2. 55-2. 96 (4H, m), 3. 00-3. 30 (6H, m), 3. 45-3. 70 (2H, m), 6. 97-7. 02 (2H, m), 7. 07 (1H, dd,  $J=5. 2, 7. 6\text{Hz}$ ), 7. 19-7. 25 (2H, m), 7. 52 (1H, d,  $J=7. 6\text{Hz}$ ), 8. 34 (1H, d,  $J=5. 2\text{Hz}$ ).

FAB-Mass: 325 (MH $^+$ ).

実施例258 7-[4-(4-フルオロフェネチル)ピペラジン-1-イル]-5,6-ジヒドロ-7H-ピリンジンの合成



特開平1-211581号公報に従い合成した7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[8]ピリジン(247mg)を塩化メチレン(5ml)に溶解し、氷冷下、塩化チオニル(0.147ml)を加え25分間攪拌した。反応液を減圧にて蒸発乾固した。ここに、特開昭54-92979号公報に従い合成した1-(4-フルオロフェネチル)ピペラジン(570mg)のジメチルホルムア

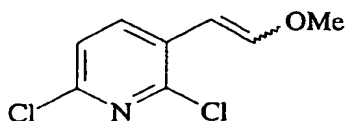
ミド (5ml) 溶液ならびにトリエチルアミン (0.38ml) を加え、60℃で5時間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄の後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／塩化メチレン系）で精製し、油状の標題化合物 (200mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

2.15-2.25 (2H, m), 2.50-3.00 (14H, m), 4.28 (1H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.92-7.00 (2H, m), 7.08 (1H, dd,  $J=5.0, 7.4\text{Hz}$ ), 7.12-7.18 (2H, m), 7.50 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 8.46 (1H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ ).

FAB-Mass; 326 (MH<sup>+</sup>).

実施例259-1 シス-およびトランス-2,6-ジクロロ-3-メトキシエチレニルピリジンの合成



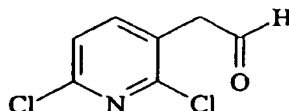
塩化メトキシメチルトリフェニルホスホニウム (62.5g) のテトラヒドロフラン (250ml) 溶液にカリウム *t*-ブトキシド (22.2g) を添加し、0℃で20分間攪拌した。その後、J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. 1 (1990, No. 9, p2409) の記載に従い合成した2,6-ジクロロ-3-ホルミルピリジン (24.7g) のテトラヒドロフラン (100ml) 溶液を滴下し、2時間攪拌した。反応液に、水および酢酸エチルを加え有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、残渣を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製して、淡黄色油状の標題化合物の幾何異性体の混合物 (21.5g) を得た。（収率； 75%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

3.71 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.53 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.93 (1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ),  
6.38 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.19  
(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

実施例259-2 2,6-ジクロロ-3-ホルミルメチルピリジンの合成



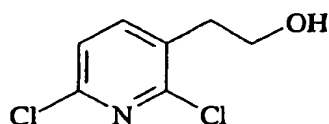
シス-およびトランス-2,6-ジクロロ-3-メトキシエチルピリジン (21.5g) および35%-過塩素酸 (100ml)／エーテル (200ml) 溶液を室温で1日攪拌した。濃水酸化ナトリウム水溶液で反応液をアルカリ性にした後、酢酸エチルを加え有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製し、淡黄色油状の標題化合物 (15g) を得た。（収率； 56%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

3.90 (2H, s), 7.31 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 9.81 (1H, s).

実施例259-3 2,6-ジクロロ-3-ヒドロキシエチルピリジンの合成



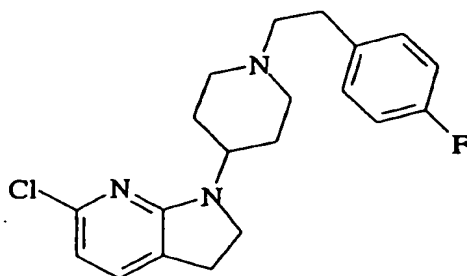


シス-およびトランス-2,6-ジクロロ-3-メトキシエチレニルピリジン (2.0g) および35%-過塩素酸 (10ml) のエーテル (30ml) 溶液を室温で1日攪拌した。濃水酸化ナトリウム水溶液で反応液をアルカリ性にした後、酢酸エチルを加え有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣にエタノール (20ml) および水素化ホウ素ナトリウム (0.076g) を添加し、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルで希釈し、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル系）で精製し、淡黄色油状の標題化合物 (1.3g) を得た。（収率；69%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

1.50 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ) , 2.99 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ) , 3.95 (1H, q,  $J=6\text{Hz}$ ) , 7.23 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7.62 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) .

実施例259-4 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-クロロ-7-アザインドリンの合成



2, 6-ジクロロ-3-ヒドロキシエチルピリジン (0.65g) のピリジン (10ml) 溶液に、氷冷下、塩化メタンスルホニル (0.45g) を滴下し3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルで希釈し、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣に1-(4-フルオロフェネチル)-4-アミノピペリジン (0.75g) およびジクロロベンゼン (20ml) を加え、180℃で2時間加熱した。反応液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルで希釈し、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製し、無色油状の標題化合物 (0.43g) を得た。（収率； 35%）

この一部を常法により塩酸塩とし、白色粉末結晶の標題化合物を得た。

融点 (塩酸塩)； 225℃ (分解)

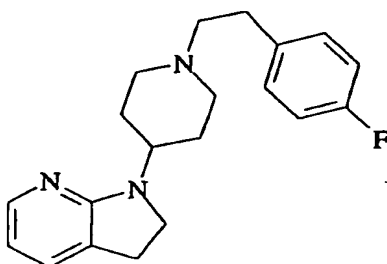
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)； δ (ppm)

1.81-1.90 (2H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 2.93 (2H, t, J=8Hz), 3.00-3.08 (2H, m), 3.10-3.27 (4H, m), 3.52 (2H, t, J=8Hz), 3.55-3.64 (2H, m), 4.00-4.12 (1H, m), 6.44 (1H, d, J=8Hz), 7.12-7.20 (2H, m), 7.23

(1H, d, J=8Hz), 7.29-7.34 (2H, m).

FAB-Mass; 360 (MH+).

実施例260 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-7-ア  
ザインドリンの合成



実施例259-1, 259-3, 259-4と同様にし、J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. 1 (1990, No. 9, p2409). の記載に従い合成した2-クロロ-3-ホルミルピリジン (1.5g) から、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (0.21g) を得た。(収率; 4.9%)

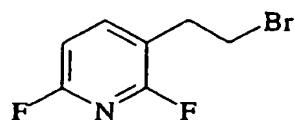
融点(塩酸塩); 223℃(分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.79-2.00 (2H, m), 2.03-2.21 (2H, m), 2.95-3.10 (4H, m), 3.22-3.36 (4H, m), 3.60-3.69 (4H, m), 4.15-4.24 (1H, m), 6.51-6.60 (1H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 7.29-7.37 (3H, m), 7.67-7.73 (1H, m).

FAB-Mass; 326 (MH+).

実施例261-1 2,6-ジフルオロ-3-ブロモエチルピリジンの合成

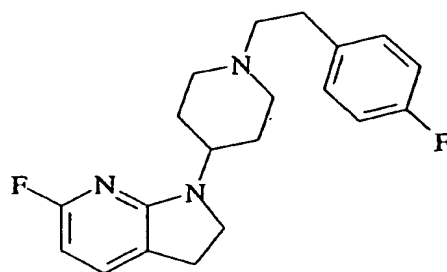


実施例259-3と同様にして得た2,6-ジフルオロ-3-ヒドロキシエチルピリジン (1.58g) の塩化メチレン (100ml) 溶液に、氷冷下、トリフェニルホスフィン (3.1g) およびN-ブロモコハク酸イミド (1.9g) を添加し、2時間攪拌した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製し、無色油状の標題化合物 (1.6g) を得た。(収率; 73%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

3.20 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.59 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.80-6.85 (1H, m), 7.75-7.83 (1H, m).

実施例261-2 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-フルオロ-7-アザインドリンの合成



2,6-ジフルオロ-3-ブロモエチルピリジン (0.3g)、1-(4-フルオロフェネチル)-4-アミノピペリジン (0.3g)、トリエチルアミン (0.27g) およびo-ジクロロベンゼン (20ml) の混合物を、180℃で2時間加熱し

た。反応液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルで希釈し、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製後、常法により塩酸塩とし、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩（0.14g）を得た。（収率； 30%）

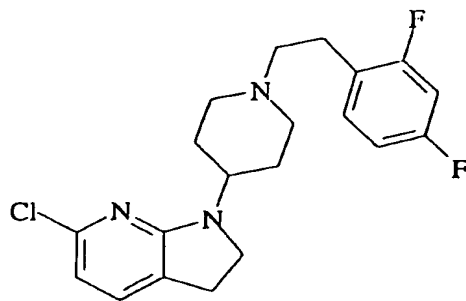
融点（塩酸塩）； 202-204℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.81-1.90 (2H, m)、1.99-2.11 (2H, m)、2.91 (2H, t, J=8Hz)、3.00-3.19 (4H, m)、3.20-3.30 (2H, m)、3.51 (2H, t, J=8Hz)、3.58-3.65 (2H, m)、3.93-4.03 (1H, m)、6.03 (1H, d, J=8Hz)、7.14-7.21 (2H, m)、7.29-7.35 (3H, m)。

FAB-Mass; 344 (MH<sup>+</sup>)。

実施例262 1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-クロロ-7-アザインドリンの合成



実施例2と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)-6-クロロ-7-アザインドリン（0.5g）および臭化2,4-ジフルオロフェネチル（0.43g）から、

かつ色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (74mg) を得た。(収率 ; 7.8 %)

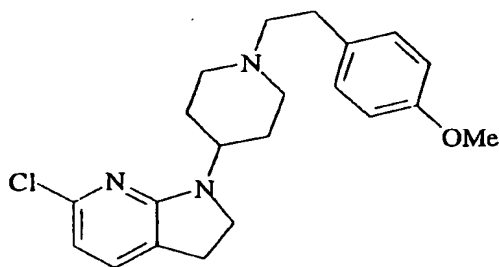
融点 (塩酸塩) ; 221℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.81-1.91 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.91 (2H, t, J=8Hz), 3.03-3.39 (6H, m), 3.53 (2H, t, J=8Hz), 3.60-3.68 (2H, m), 4.01-4.12 (1H, m), 6.46 (1H, d, J=8Hz), 7.08-7.17 (1H, m), 7.21-7.31 (2H, m), 7.40-7.48 (1H, m).

FAB-Mass; 378 (MH<sup>+</sup>).

実施例263 1-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-クロロ-7-アザインドリンの合成



実施例2と同様にし、1-(ピペリジン-4-イル)-6-クロロ-7-アザインドリン (0.8g) および臭化4-メトキシフェネチル (0.72g) から、淡黄色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (220mg) を得た。(収率 ; 16%)

融点 (塩酸塩) ; 199℃ (分解)

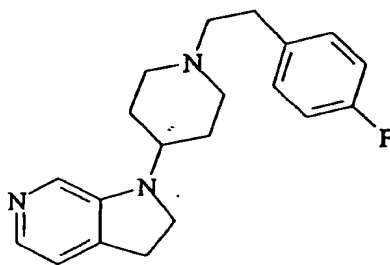
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.82-1.91 (2H, m), 1.97-2.09 (2H, m), 2.89-2.98 (4H, m), 3.08-3.24 (4H, m), 3.52 (2H, t, J=8Hz), 3.56-3.64 (2H, m), 4.00-4.10 (1H, m).

m), 6.44 (1H, d, J=7Hz), 6.90 (1H, d, J=9Hz), 7.18 (1H, d, J=9Hz),  
7.22 (1H, d, J=7Hz).

FAB-Mass: 372 (MH<sup>+</sup>).

実施例264 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ア  
ザインドリンの合成



テトラヘドロロン (1988, vol. 44, No. 10, p2977) の記載に従い合成した6-アザインドリン (180mg)、1-(4-フルオロフェネチル)-4-ピペリドン (530mg)、酸化白金 (20mg)、酢酸 (0.5ml) およびエタノール (10 ml) の混合物を、常温常圧水素気流下で接触還元した。一夜攪拌後、触媒を濾去し減圧濃縮した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルで希釈し、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製後、常法によりシュウ酸塩とし、淡黄色粉末結晶の標題化合物のシュウ酸塩 (35mg) を得た。(収率; 5.2%)

融点 (シュウ酸塩); 196-198℃

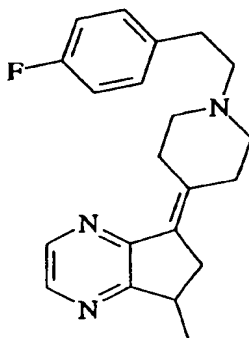
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm)

1.83-1.91 (4H, m), 2.90-3.05 (6H, m), 3.18-3.27 (2H, m), 3.38 (2H,

t, J=8Hz), 3.51-3.60 (2H, m), 3.69-3.79 (1H, m), 7.10 (1H, d, J=5Hz), 7.14-7.19 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=5Hz), 7.86 (1H, s).

FAB-Mass: 326 (MH<sup>+</sup>).

実施例 265 5-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イリデン]-7-メチル-5,6-ジヒドロシクロペンタピラジンの合成



5-メチル-6,7-ジヒドロ-5(H)-シクロペンタ[B]ピラジン (2.82g, CAS登録番号23747-48-0) をテトラヒドロフラン (30ml) に溶解し、窒素気流下、マイナス55℃以下に冷却しながら、1.6M-(n-ブチルリチウム)/ヘキサン溶液 (13.4ml) を滴下した。5分間攪拌後、同温にて1-(4-フルオロフェネチル)-4-ピペリドン (3.72g) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液を5分間かけて滴下した。5分間攪拌の後、反応液を室温に昇温させ、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣 (6.5g) をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製し、油状の5-[4-ヒドロキシ-1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-7-メチル-5,6-ジヒドロ-5H-シク



ロベンタピラジンの異性体A (1.48g) および異性体B (2.94g) を得た。

異性体A :

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

1.40 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ) , 1.48-1.85 (5H, m) , 2.47-2.65 (5H, m) , 2.72-2.85 (4H, m) , 3.14-3.24 (1H, m) , 3.32-3.38 (1H, m) , 4.48 (1H, s) , 6.93-7.00 (2H, m) , 7.12-7.19 (2H, m) , 8.24 (1H, dd,  $J=1.2, 2.8\text{Hz}$ ) , 8.36 (1H, dd,  $J=1.2, 2.8\text{Hz}$ ) .

異性体B :

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.33 (3H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 1.65-1.97 (5H, m) , 2.27-2.86 (9H, m) , 3.25-3.36 (1H, m) , 3.38-3.44 (1H, m) , 4.11 (1H, s) , 6.93-7.01 (2H, m) , 7.12-7.20 (2H, m) , 8.27 (1H, dd,  $J=0.8, 2.8\text{Hz}$ ) , 8.36 (1H, dd,  $J=0.8, 2.8\text{Hz}$ ) .

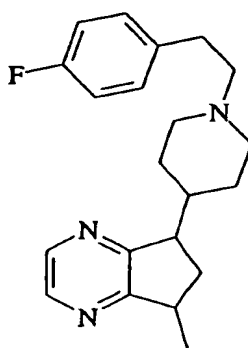
上記異性体A (1.48g) を酢酸 (10ml) に溶解し、水浴にて冷却しつつ濃硫酸 (2.0ml) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を10%-炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製し、油状の標題化合物 (680mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

1.38 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ) , 2.12-2.40 (1H, m) , 2.45-2.50 (2H, m) , 2.56-2.69 (6H, m) , 2.79-2.86 (2H, m) , 3.06-3.14 (1H, m) , 3.20-3.30 (1H, m) , 3.33-3.39 (1H, m) , 6.94-7.00 (2H, m) , 7.15-7.19 (2H, m) , 8.18 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ) , 8.36 (1H, dd,  $J=0.8, 2.7\text{Hz}$ ) .

FAB-Mass; 338 (MH $^+$ ) .

実施例 266 5-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-7-メチル-5,6-ジヒドロ-5H-シクロペンタピラジンの合成



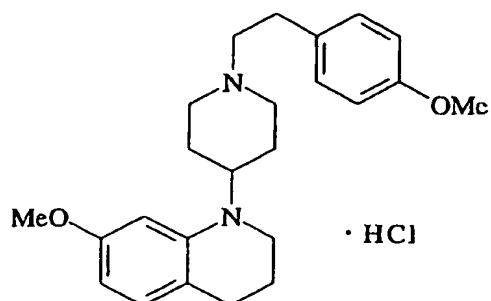
5-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イルデン]-7-メチル-5,6-ジヒドロシクロペンタピラジン (300mg) をメタノール (10ml) に溶解し、酢酸5滴を滴下後、パラジウム触媒存在下、水素ガス圧4.2 kg/cm<sup>2</sup>中で13時間激しく振とうした。触媒を濾去後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄の後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、油状の標題化合物 (200mg) を立体異性体混合物 (約5 : 1) として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm)

1.34 (d, J=7.2Hz) および 1.40 (d, J=6.8Hz) 1 : 5 合わせて 3H 分、  
 1.44-1.56 (3H, m), 1.62-1.90 (2H, m), 2.00-2.20 (3H, m), 2.43-  
 2.51 (1H, m), 2.54-2.66 (2H, m), 2.76-2.88 (2H, m), 3.04-3.20 (4H,  
 m), 6.93-7.00 (2H, m), 7.13-7.19 (2H, m), 8.30 (s) および 8.31 (s) 5  
 : 1 合わせて 2H 分。

FAB-Mass; 340 (MH<sup>+</sup>).

実施例 267 1-[1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イ

ル]-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン塩酸塩の合成

1-(ピペリジン-4-イル)-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (250mg)、臭化2-(4-メトキシフェニル)エチル (260mg) とジイソプロピルエチルアミン (270mg) のDMF (5ml) 溶液を60℃で12時間加熱攪拌した。反応終了後、反応液を室温に冷却し、水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン／アセトン系）で精製して、油状の1-[1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンを得た。この遊離体を酢酸エチルに溶解し、8.5%-HCl／酢酸エチルを加えると、塩酸塩が析出した。これをエタノール／エーテルから再結晶して、標題化合物 (225mg) を得た。

（収率； 53%）

融点； 232-235℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)； δ (ppm)

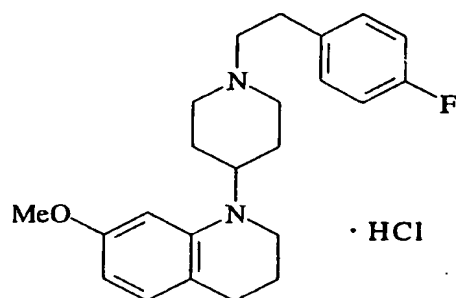
1. 72-1. 84 (4H, m)、2. 10-2. 24 (2H, m)、2. 57 (2H, t, J=6. 0Hz)、2. 96-3. 03 (2H, m)、3. 09 (2H, t, J=5. 6Hz)、3. 11-3. 21 (4H, m)、3. 58 (2H,

br-d), 3.66 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.90-4.00 (1H, m), 6.11 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4\text{Hz}$ ), 6.28 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.89 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.18 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 10.68-10.81 (1H, br-s).

MS; 381 (M+H)+.

以下、実施例267と同様にして、実施例268-274を得た。

実施例268 1-[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン塩酸塩



(収率 ; 75%)

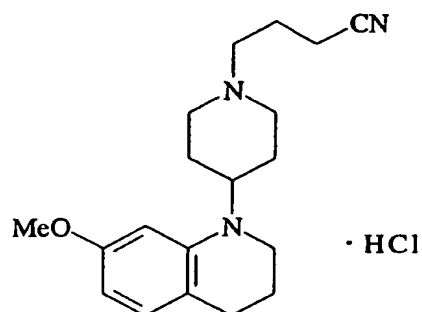
融点 ; 258℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.74-1.84 (4H, m), 2.23 (2H, qd,  $J=12, 2\text{Hz}$ ), 2.569 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.04-3.23 (6H, m), 3.57 (2H, d,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 3.66 (3H, s), 3.93-4.03 (1H, m), 6.14 (1H, dd,  $J=8, 1.6\text{Hz}$ ), 6.32 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.16 (2H, t,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, dd,  $J=8.8, 5.6\text{Hz}$ ), 11.05-11.20 (1H, br-s).

MS; 369 (M+H)+.

実施例269 1-[1-(4-シアノプロピル)ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン塩酸塩



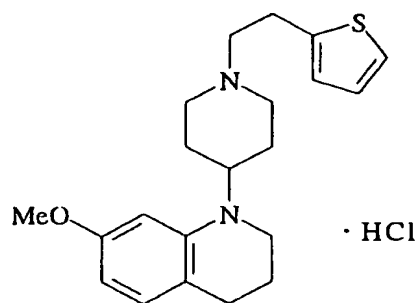
(収率 ; 55%)

融点 ; 180-183℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.71-1.82 (4H, m) , 1.97-2.12 (2H, m) , 2.15-2.28 (2H, m) , 2.56 (2H, t, J=6.4Hz) , 2.67 (2H, t, J=7.2Hz) , 2.99-3.18 (6H, m) , 3.51 (2H, br-d, J=11.6Hz) , 3.66 (3H, s) , 3.90-4.01 (1H, m) , 6.12 (1H, dd, J=8.4, 1.0Hz) , 6.29 (1H, d, J=1.0Hz) , 6.78 (1H, d, J=8.4Hz) , 10.94-11.12 (1H, br-s) .

MS; 314 (M+H) +.

実施例270 1-11-[2-(2-チエニル)エチル]ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン塩酸塩



(収率 ; 35%)

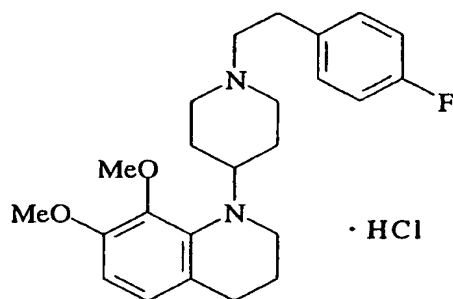
融点 ; 232-235℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.73-1.84 (4H, m) , 2.16-2.29 (2H, m) , 2.57 (2H, t, J=6.4Hz) , 3.10 (2H, t, J=5.2Hz) , 3.13-3.40 (6H, m) , 3.58 (2H, br-d) , 3.66 (3H, s) , 3.91-4.02 (1H, m) , 6.15 (1H, br-d) , 6.32 (1H, br-s) , 6.80 (1H, d, J=8.0Hz) , 6.97 (1H, d, J=1.6Hz) , 6.99 (1H, d, J=5.2Hz) , 7.40 (1H, dd, J=5.2, 1.6Hz) , 11.21-11.33 (1H, br-s) .

MS; 357 (M+H) +.

実施例271 1-[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]-7,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン塩酸塩



(収率 ; 82%)

融点 ; 213-215℃

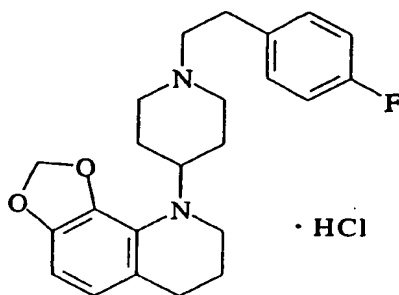
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.62-1.89 (4H, m) , 2.11-2.31 (2H, m) , 2.57-2.69 (2H, m) , 2.88-3.23 (8H, m) , 3.51-3.69 (2H, m) , 3.62 (3H, s) , 3.71 (3H, s) , 6.40-6.62 (1H, br-d) , 6.63-6.75 (1H, br-d) , 7.15 (2H, t, J=8.8Hz) , 7.29

(2H, dd,  $J=7.6, 5.2$  Hz), 10.50-10.77 (1H, br-s).

MS; 399 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例272 1-[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]-7,8-メチレンジオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン塩酸塩



(収率; 55%)

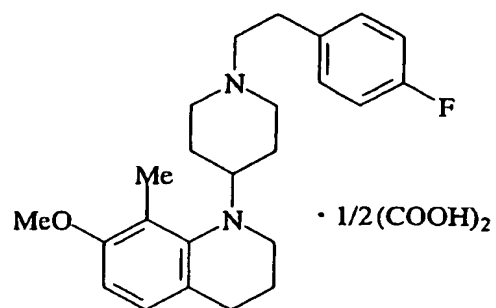
融点; 225-227°C

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.71-1.83 (4H, m), 2.24 (2H, qd,  $J=12.4, 3.2$  Hz), 2.58 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 2.92-3.10 (6H, m), 3.18-3.25 (2H, m), 3.58 (2H, br-d), 4.14-4.23 (1H, m), 5.83 (2H, s), 6.23 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 6.46 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.16 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.29 (2H, dd,  $J=8.8, 5.6$  Hz), 10.84-10.91 (1H, m).

MS; 383 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例273 1-[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-8-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン・シュウ酸塩



(収率 ; 68%)

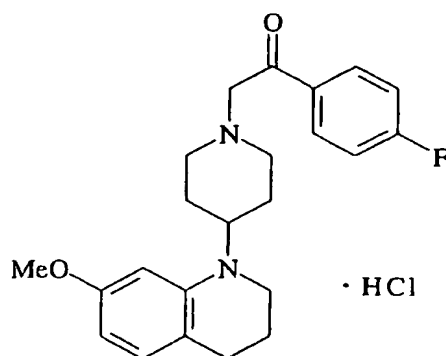
融点 ; 176-178℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.66-1.75 (4H, m) , 1.97-2.09 (2H, m) , 2.02 (3H, s) , 2.58 (2H, t, J=6.8Hz) , 2.79-3.22 (9H, m) , 3.40-3.51 (2H, m) , 3.71 (3H, s) , 6.47 (1H, d, J=8.4Hz) , 6.76 (1H, d, J=8.4Hz) , 7.13 (2H, t, J=8.8Hz) , 7.29 (2H, dd, J=11.2, 8.8Hz) .

MS: 383 (M+H) +.

実施例274 1-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン塩酸塩





(収率 ; 60%)

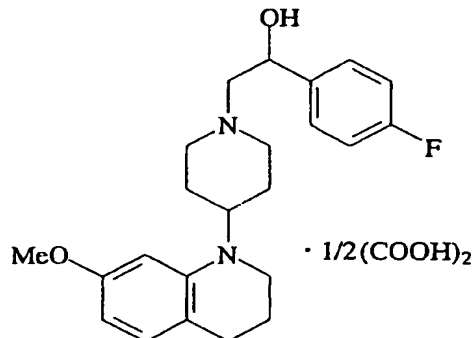
融点 : 153-155℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm)

1.70-1.83 (4H, m), 2.15-2.29 (2H, m), 2.54 (2H, t, J=6.4Hz), 3.08 (2H, t, J=6.0Hz), 3.17-3.32 (2H, m), 3.56 (2H, br-d, J=12.0Hz), 3.62 (3H, s), 3.92-4.03 (1H, m), 4.98 (2H, d, J=4.4Hz), 6.11 (1H, dd, J=7.2, 1.0Hz), 6.32 (1H, d, J=1.0Hz), 6.76 (1H, d, J=7.2Hz), 7.41 (2H, t, J=8.8Hz), 8.04 (2H, dd, J=8.8, 5.6Hz), 10.22-10.39 (1H, m).

MS; 383 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 275 1-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン・シユウ酸塩



1-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (400mg) のメタノール (10ml) 溶液に 0℃ 下、水素化ホウ素ナトリウム (73mg) を加えた。その温度で 1 時間攪拌した後、さらに室温で 1 時間攪拌した。反応終了

後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製し、油状の1-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンを得た。これをエタノールに溶解し、シュウ酸を加えた。析出した塩をエタノール／エーテルから再結晶し、標題化合物(280mg)を得た。（収率； 68%）

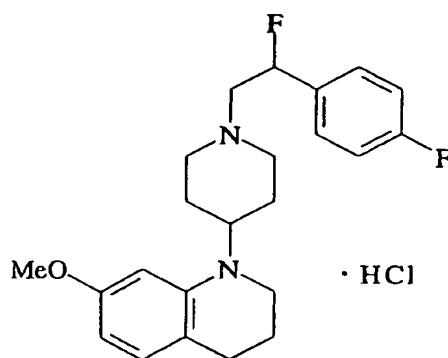
融点： 170-172℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm)

1.62-2.01 (6H, m), 2.55 (2H, t, J=6.4Hz), 2.58-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t, J=5.6Hz), 3.21-3.39 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.65-3.78 (1H, m), 4.82-4.91 (1H, m), 6.06 (1H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 6.20 (1H, d, J=2.4Hz), 6.75 (1H, d, J=8.4Hz), 7.17 (2H, t, J=8.8Hz), 7.42 (2H, dd, J=8.8, 6.0Hz).

MS; 385 (M+H) +.

実施例276 1-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-フルオロエチル]ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン塩酸塩



1-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (250mg) の塩化メチレン (5ml) 溶液を -78℃ に冷却し、ジエチルアミノサルファー・トリフルオリド (DAST, 0.1ml) を加えた。この反応混合物を、その温度で 45 分間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、攪拌下、室温にもどした。この反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／ヘキサン系）で精製し、油状の 1-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-フルオロエチル]ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンを得た。これを酢酸エチルに溶解し、酢酸エチル塩酸を加え、析出した塩をエタノール／エーテルから再結晶して、標題化合物 (60mg) を得た。（収率； 24%）

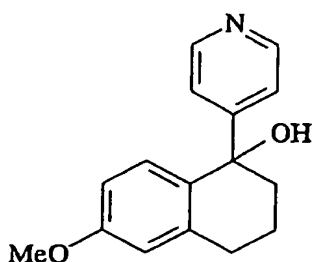
融点： 227-229℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.72-1.88 (4H, m), 2.10-2.34 (2H, m), 2.57 (2H, t, J=6.0Hz), 3.11 (2H, t, J=5.2Hz), 3.17-3.80 (6H, m), 3.66 (3H, s), 3.93-4.03 (1H, m), 6.13 (1H, dd, J=8.0Hz), 6.31 (1H, dd, J=50, 8.6Hz), 6.32 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=8.0Hz), 7.31 (2H, t, J=8.8, 6.0Hz), 7.53 (2H, dd, J=8.5, 6Hz), 11.46-11.72 (1H, m).

MS; 387 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 277 1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ピペリジンの合成  
(277-1) 4-(1-ヒドロキシ-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ピリジン

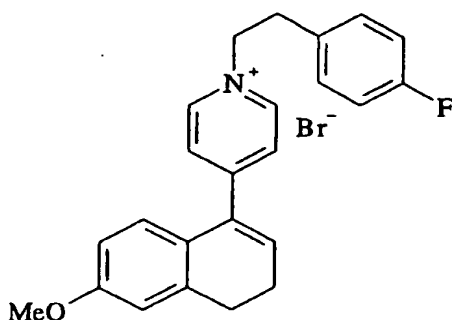


4-ブロモピリジン塩酸塩 7.04 (1.0当量)を、水酸化ナトリウム水溶液とジエチルエーテル間に分配させ、有機層を分離後、硫酸マグネシウムで乾燥した。この溶液を窒素雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却した。ここに1.6M-(*n*-ブチルリチウム)/ヘキサン溶液 25.0ml (1.0 当量)を滴下し、さらに30分間攪拌した。次いで、ここに6-メトキシテトラロン 7.049g (4.0mmol)をテトラヒドロフラン 50mlに溶かして加え、そのまま攪拌しつつ室温まで徐々に昇温させた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をクロロホルム/*n*-ヘキサンから再沈殿させ、淡黄褐色粉末として標題化合物 4.019gを得た。(収率 ; 39.4%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.58-1.68 (1H, m), 1.91-2.00 (3H, m), 2.81 (2H, br-s), 3.72 (3H, s), 5.69 (1H, s), 6.65-6.70 (2H, m), 6.77 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.22 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.45 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

(277-2) 臭化1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-(6-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)ピリジニウム

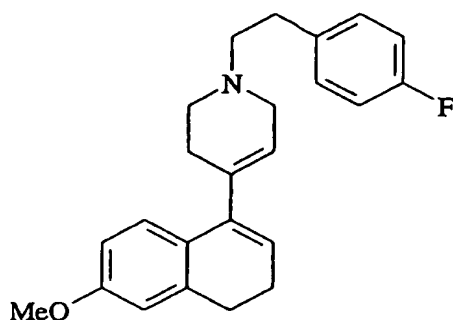


4-(1-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ピリジン (compound 1-1) 3.978g (15.6mmol)、臭化4-フルオロフェネチル 3.322g (1.05当量)、アセトニトリル 100mlの混合物を、窒素雰囲気下、80℃で26時間攪拌した。ここに臭化4-フルオロフェネチル 6.327g (2.0当量)を追加し、さらに12時間攪拌した。酢酸エチルと水を加え、不溶の沈殿を濾取し、50℃で温風乾燥し、淡褐色粉末の標題化合物 5.785gを得た。(収率 ; 84.3 %)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm)

2.42-2.47 (2H, m)、2.79 (2H, br-t)、3.28 (2H, br-t)、3.79 (3H, s)、  
4.83 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ )、6.54 (1H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ )、6.78 (1H, dd,  $J=2.8$ ,  
8.4Hz)、6.86 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )、6.90 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ )、7.15-7.20  
(2H, m)、7.30-7.33 (2H, m)、8.06 (2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ )、8.96 (2H, d,  $J=$   
6.8Hz)。

(277-3) 1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-(6-メトキシ-3,4-ジ  
ヒドロナフタレン-1-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

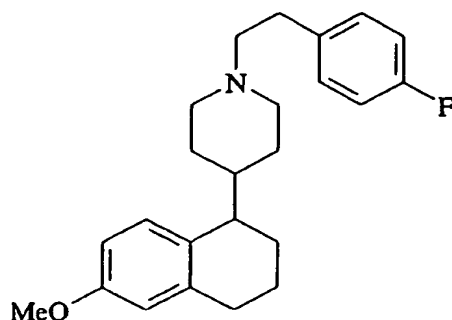


臭化1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-(6-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)ピリジニウム (compound 1-2) 5.710 g (13 mmol) をメタノール 50ml に溶解し、氷冷下撹拌した。ここに水素化ホウ素ナトリウム 0.49g を加え、室温で2時間撹拌した。溶媒を減圧溜去し、残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル系) で精製し、淡褐色粘稠油状物の標題化合物 4.169g を得た。(収率 ; 88.5 %)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

2.21-2.27 (2H, m), 2.33-2.38 (2H, m), 2.66-2.74 (6H, m), 2.84-2.88 (2H, m), 3.19 (2H, br-q), 3.80 (1H, s), 5.71 (1H, br-quintet), 5.84 (1H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 6.69 (1H, dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.96-7.00 (2H, m), 7.11 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.17-7.20 (2H, m).

(277-4) 1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロフラン-1-イル)ピペリジン



1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-[6-(6-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (compound 1-3) 1.035 g (2.85mmol) をメタノール100ml に溶解し、10% Pd-C 0.11 g を加え、常圧で12時間接触還元した。触媒を濾去し、再度 10% Pd-C 0.11 g を加え、常圧で6時間接触還元した。触媒を濾去し、溶媒を減圧溜去して、淡褐色非晶質の標題化合物0.910 g を得た。(収率; 93.9%)

これを常法によって塩酸塩とし、エタノール/ジイソプロピルエーテルから再結晶して、無色粉末の標題化合物を得た。

遊離体:

融点: 190-191℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

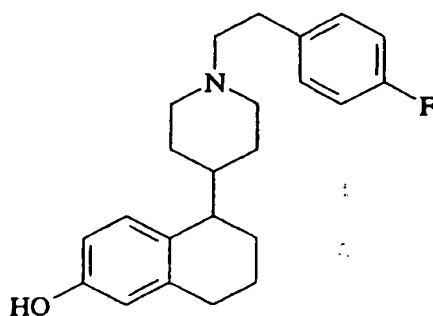
1.58-1.90 (8H, m), 2.27 (2H, br-s), 2.66-2.64 (4H, m), 2.84 (2H, br-s), 3.01 (2H, br-s), 3.33 (2H, br-s), 3.77 (3H, s), 6.62 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, dd,  $J=2.8, 8.4\text{Hz}$ ), 6.96-6.70 (2H, m), 7.03 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.16-7.20 (2H, m).

FAB-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $m/z=368$ .

実施例278 1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-[6-(2-ヒドロキ

シ) エトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]ピペリジンの合成

(278-1) 1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-[6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]ピペリジン



1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ピペリジン 2.718g (7.57mmol) に、47%-臭化水素酸 45mlを加え、1時間加熱還流した。ここに氷酢酸 20mlを追加し、さらに1.5時間加熱還流した。放冷後、水を加え、析出した沈殿を濾取した。ここにクロロホルムと飽和重曹水を加え、有機層を分離した。得られた溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去して、褐色非晶質の標題化合物 2.043gを得た。(収率 ; 76.4%)

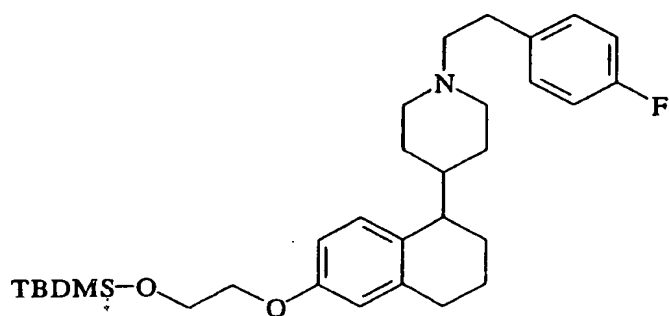
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.35-2.04 (10H, m), 2.52-2.70 (6H, m), 2.77-2.82 (2H, m), 3.08 (2H, br-t), 6.45 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.59 (1H, dd,  $J=2.8, 8.0\text{Hz}$ ), 6.93-6.97 (2H, m), 7.00 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.11-7.14 (2H, m).

(278-2) 1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-[6-(2-イブチルジメ



チルシリルオキシ)エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]ピペリジン



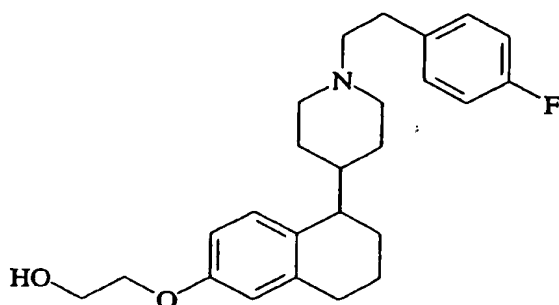
55%-水素化ナトリウム 0.055 g (1.1当量)をn-ヘキサンで洗い、N,N-ジメチルホルムアミド 3 mlに懸濁し、氷冷下撹拌した。ここに1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-(6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ピペリジン (compound 2-1) 2.718 g (7.57mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド 1mlに溶解して加え、室温で30分間撹拌した。再び氷冷し、ここに(2-tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エタノール 0.410 g (1.5当量)をN,N-ジメチルホルムアミド 1mlに溶かして加え、窒素雰囲気下、50℃で25時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル系)で精製して、無色粘稠油状の標題化合物 0.371gを得た。(収率 ; 63.4%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm)

0.10 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.36-1.98 (12H, m), 2.40-2.54 (2H, m),

2.60-2.79 (4H, m), 2.99-3.06 (2H, m), 3.93-3.96 (2H, m), 3.98-4.01 (2H, m), 6.61 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 6.68 (1H, dd,  $J=2.4, 8.4\text{ Hz}$ ), 6.93-6.97 (2H, m), 7.04 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.12-7.16 (2H, m).

(278-3) 1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-[6-(2-ヒドロキシ)エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]ピペリジン



1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-[6-(2-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]ピペリジン (compound 2-2) 0.350g (0.684mmol) をテトラヒドロフラン 5ml に溶解し、1.0M-フッ化テトラ*n*-ブチルアンモニウム/テトラヒドロフラン溶液 821ml (1.2当量) を加え、室温で9.5時間攪拌した。水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水 (3回)、飽和食塩水で順に洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製し、無色粘稠油状の標題化合物 0.242g を得た。(収率; 89.0 %)

これを常法によって塩酸塩とし、エタノール/ジイソプロピルエーテルから再結晶して、無色粉末の標題化合物を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

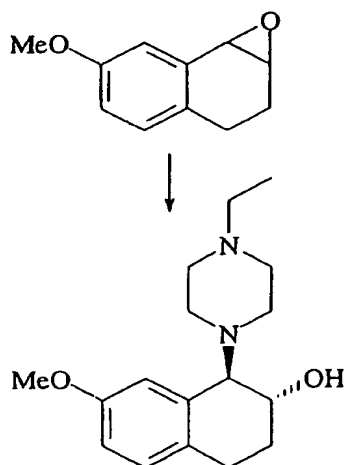
1. 21-1. 88 (12H, m), 2. 41-2. 45 (2H, m), 2. 51-2. 70 (4H, m), 2. 90-2. 97 (2H, m), 3. 83 (2H, t,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 3. 95 (2H, t,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 6. 53 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6. 60 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8\text{Hz}$ ), 6. 83-6. 87 (2H, m), 6. 96 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 02-7. 05 (2H, m).

FAB-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $m/z=398$ .

融点 ; 213-215℃ (分解)

実施例279 トランス-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-メトキシ-2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンの合成

(279-1) トランス-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン



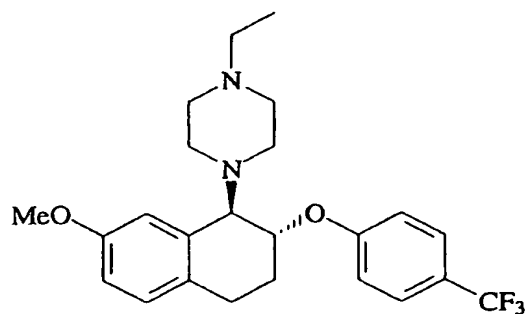
Tetrahedron, 33, 85-94.に記載された方法に従って合成した7-メ

トキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1,2-オキシド (5.28g) を、n-ブタノール (100ml) に溶解し、エチルピペラジン (3.42g) を加えて12時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル (5ml) およびエーテル (80ml) を用いて再結晶し、ろ取した結晶をエーテルで洗浄して、淡黄色結晶の標題化合物 (6.88g) を得た。(収率; 79%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm)

1.73-1.85 (1H, m), 2.09-2.16 (1H, m), 2.48 (4H, br-s), 2.77 (2H, m), 2.91 (4H, br-s), 3.16 (1H, br-s), 3.68 (1H, d, J=8.5Hz), 3.78 (3H, s), 3.95 (1H, ddd, J=3.0Hz, 8.5Hz, 10.5Hz), 6.71 (1H, br-d), 6.99 (1H, d, J=10.0Hz), 7.12 (1H, br-s).

(279-2) トランス-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-メトキシ-2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン



トランス-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (435mg) のジメチルホルムアミド (3ml) 溶液に、カリウムt-ブトキシド (247mg) および4-フルオロベンゾトリフルオリド (492mg) のジメチルホルムアミド (1ml) 溶液を

室温でゆっくり加え、4時間攪拌した。反応混合物に水 (50ml) を加え、酢酸エチル (50ml) で3回抽出した。有機相を水 (50ml) で2回、飽和食塩水 (50ml) で1回それぞれ洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシアNH-DM2035、ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、無色油状の標題化合物 (190mg) を得た。 (収率 ; 29%)

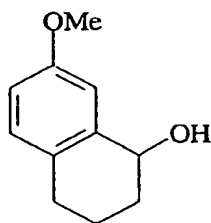
融点 (シュウ酸塩) ; 207-210℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm)

1. 03 (3H, t, J=7. 0Hz) , 1. 85-1. 96 (1H, m) , 2. 15-2. 22 (1H, m) , 2. 39 (2H, q, J=7. 0Hz) , 2. 42 (4H, br-s) , 2. 70 (2H, br-s) , 2. 77 (2H, br-s) , 2. 80 (2H, t, J=6. 0Hz) , 3. 81 (3H, s) , 4. 05 (1H, d, J=7. 5Hz) , 4. 79 (1H, m) , 6. 76 (1H, dd, J=3. 0Hz, 8. 0Hz) , 6. 97 (2H, d, J=8. 5Hz) , 7. 02 (1H, d, J=8. 0Hz) , 7. 33 (1H, d, J=3. 0Hz) , 7. 53 (2H, d, J=8. 5Hz) .

FAB-Mass ; 435 (MH<sup>+</sup>) .

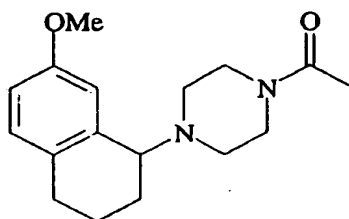
実施例280 1-[4-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペラジン-1-イル]-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン塩酸塩の合成  
(280-1) 1-ヒドロキシ-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレ  
ン



7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン (5g) をメタ

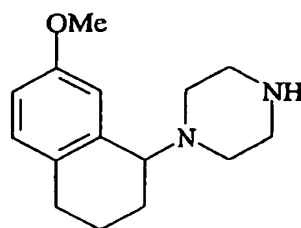
ノールに溶解し、テトラヒドロホウ酸ナトリウム (1.3g) を0℃で加え、室温で2時間反応させた。反応液を酢酸エチルと水に分配し、酢酸エチル層を水洗、乾燥、減圧濃縮し、無色油状の標題化合物 5.19gを得た。

(280-2) 1-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン



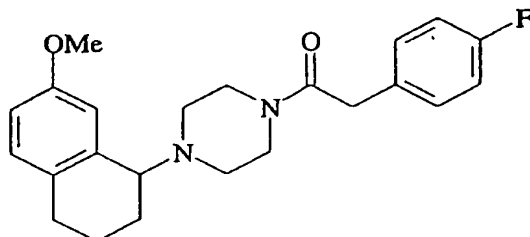
1-ヒドロキシ-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (5.19g) と塩化チオニル (4.3ml) を、エーテル中、室温で3時間反応させた。反応液をエーテルと水に分配し、エーテル層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水の順に洗浄、乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣と、1-アセチルピペラジンおよび炭酸カリウムをアセトン中で10時間加熱還流し、反応混合物をろ過、不要物を塩化メチレンで洗浄し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン/メタノール系）で精製し、淡黄色油状の標題化合物 (3.0g) を得た。

(280-3) 7-メトキシ-1-(ピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン



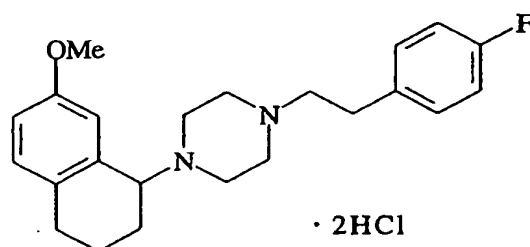
1-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (0.85g) をエタノール (10ml) に溶解し、8N-水酸化ナトリウム溶液水 (3ml) を加え、3時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、淡褐色油状の標題化合物 (0.6g) を得た。

(280-4) 1-[4-(4-フルオロフェニルアセチル)ピペラジン-1-イル]-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン



7-メトキシ-1-(ピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (0.6g) を4-フルオロフェニル酢酸 (0.44g)、塩化チオニル (0.21 ml) から調製した酸塩化物と塩化メチレン中で2時間反応させた。反応液を塩化メチレンと水に分配し、塩化メチレンで抽出、乾燥、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/アセトン系) で精製し、油状の標題化合物 (0.56g) を得た。

(280-5) 1-[4-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペラジン-1-イル]-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン



1-[4-(4-フルオロフェニルアセチル)ピペラジン-1-イル]-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (0.41g) と水素化アルミニウムリチウム (0.05g) を THF (15ml) 中で6時間加熱還流した。反応液を冷却し、水 (50ml)、5N-水酸化ナトリウム水溶液 (50ml)、水 (150ml) の順に加え、室温で1時間攪拌した。析出物をセライトを通してろ過し、THFで洗浄し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/アセトン系) で精製して、油状の標題化合物 (0.38g) を得た。

融点 ; 205℃ (分解)

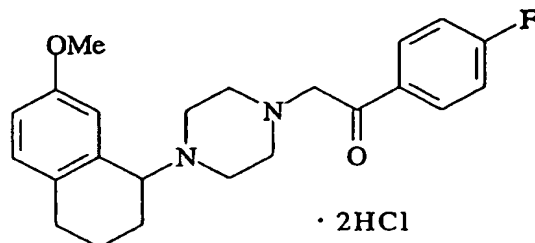
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm)

1.60-1.70 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.48-2.81 (14H, m), 3.76-3.83 (1H, m), 3.79 (3H, s), 6.71 (1H, dd, J=8.4, 2.8Hz), 6.96 (2H, t, J=8.4Hz), 7.12-7.19 (3H, m), 7.32 (1H, d, J=2.8Hz).

FAB-Mass; 269 (MH<sup>+</sup>).

実施例281 1-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペラジン-1-イル]-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン塩酸塩



の合成

7-メトキシ-1-(ピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (0.27g)、臭化4-フルオロフェナシル (0.24g)、ジイソプロピルエチルアミン (0.43g) をDMF (15ml) に溶解し、室温で12時間反応させた。反応液を酢酸エチルと水に分配し、酢酸エチル層を水洗、乾燥、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／n-ヘキサン系）で精製し、油状物 (0.34g) を得た。これを常法により、塩酸塩として白色粉末の標題化合物を得た。

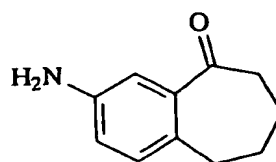
融点； 194℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)； δ (ppm)

1.60-1.69 (2H, m), 1.92-2.01 (2H, m), 2.53-2.68 (8H, m), 3.76 (2H, s), 3.79 (3H, s), 6.70 (1H, dd, J=8.4, 2.8Hz), 6.97 (1H, d, J=8.4Hz), 7.09-7.15 (2H, m), 7.31 (1H, d, J=2.8Hz), 8.04-8.10 (2H, m).

FAB-Mass； 383 (MH<sup>+</sup>).

実施例282-1 8-アミノベンゾスベロンの合成

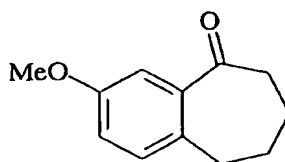


ベンゾスベロン (40g) および無水トリフルオロ酢酸 (85ml) のクロロホルム (400ml) 溶液に、 $-10^{\circ}\text{C}$  で硝酸アンモニウム (24g) を少量ずつ添加し、室温で一夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製し、パラジウム炭素 (5g) およびエタノール (300ml) を加え、 $50^{\circ}\text{C}$  の水素気流下で接触還元した。一夜攪拌後、触媒を濾去し減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製し、標題化合物 (10g) を得た。（収率； 24%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

1. 71-1. 89 (4H, m), 2. 67-2. 72 (2H, m), 2. 80-2. 85 (2H, m), 3. 70 (2H, br-s), 6. 76 (1H, dd,  $J=8, 3\text{Hz}$ ), 6. 97 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7. 04 (1H, t,  $J=3\text{Hz}$ ).

#### 実施例282-2 8-メトキシベンゾスベロンの合成



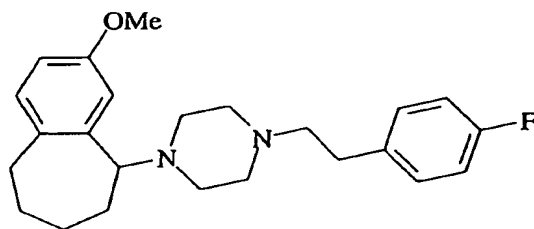
8-アミノベンゾスベロン (4.0g)、濃硫酸 (3ml) および水 (47ml) の混

合物に5℃以下で亜硝酸ナトリウム(9.0g)の水溶液(15ml)を滴下した。30分後、この反応液を、90℃に加熱した飽和硫酸銅水溶液(25ml)に滴下し、30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルを加え有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣にヨウ化メチル、炭酸カリウムおよびジメチルホルムアミドを加え、室温で7時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製し、標題化合物(3.5g)を得た。(収率; 80%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1.78-1.90 (4H, m), 2.70-2.75 (2H, m), 2.87-2.92 (2H, m), 3.81 (3H, s), 6.99 (1H, dd,  $J=8, 3\text{Hz}$ ), 7.11 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.29 (1H, t,  $J=3\text{Hz}$ ).

実施例282-3 1-(4-フルオロフェネチル)-4-(2-メトキシベンゾシクロヘプタン-9-イル)ピペラジンの合成



8-メトキシベンゾスベロン(3.5g)/エタノール(40ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(0.7g)を添加し、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルで希釈し、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マ

グネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣にトルエン (50ml) および塩化チオニル (2.4g) を加え2時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣にジメチルホルムアミド (50ml)、特開昭54-92979号公報に従い合成した1-(4-フルオロフェネチル)ピペラジン (2.1g) およびトリエチルアミン (0.7g) を加え、100℃で3時間攪拌した。減圧濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/エタノール系) で精製し、常法により塩酸塩として、白色粉末結晶の標題化合物の塩酸塩 (230mg) を得た。 (収率; 11%)

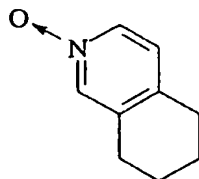
融点 (塩酸塩); 188-190℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm)

1.20-1.35 (1H, m), 1.50-1.65 (2H, m), 1.74-1.98 (4H, m), 2.06-2.19 (2H, m), 2.21-2.67 (4H, m), 2.96-3.06 (3H, m), 3.20-3.35 (3H, m), 3.49-3.80 (2H, m), 3.74 (3H, s), 6.69-6.89 (2H, m), 7.00-7.09 (1H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 7.28-7.40 (2H, m).

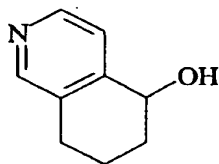
FAB-Mass; 383 (MH<sup>+</sup>).

実施例283 5-[4-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペラジン-1-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩の合成  
(283-1) 5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-2-オキシド



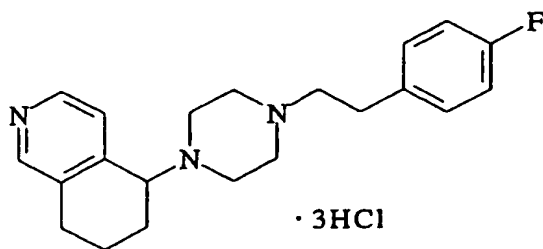
5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン (10g) を塩化メチレン (100ml)、10%炭酸ナトリウム水 (100ml) に加え、激しく攪拌しながら、70%メタクロロ過安息香酸 (20g) の塩化メチレン (100ml) 溶液を0℃で滴下した。反応液を塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製し、無色油状の標題化合物 7.50gを得た。

(283-2) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-5-オール



5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-2-オキシド (7.50g) を無水酢酸 (30ml) に溶解し、120℃で6時間反応した。反応液を減圧濃縮し、残渣に10%塩酸水 (30ml) を加え、100℃で2時間加熱した。反応液を冷却後、5N-水酸化ナトリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗、乾燥、減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して標題化合物 1.90 gを得た。

(283-3) 5-[4-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペラジン-1-イル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン・塩酸塩



5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-5-オール (1.90g)、塩化メタンスルフォニル (1.48g)、トリエチルアミン (5.0ml) を、THF (50ml) 中、0℃で6時間反応させた。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水に分配し、酢酸エチル層を水洗、乾燥、減圧濃縮し、淡黄色に油状物を得た。これをDMFに溶解し、4-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-ピペラジン (2.0g)、炭酸カリウム (2.0g) を加え、12時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状物 0.71g を得た。これを常法により塩酸塩として、白色粉末状の標題化合物 0.52g を得た。

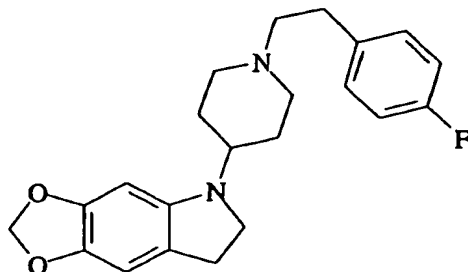
融点 ; 174-176℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, D<sub>2</sub>O) ; δ (ppm)

1.77 (2H, m)、1.99-2.16 (2H, m)、2.87 (2H, m)、3.03 (4H, m)、3.38 (4H, m)、4.19 (1H, m)、7.05 (2H, t, J=8.4Hz)、7.26 (2H, dd, J=8.4, 7.2Hz)、8.28 (1H, d, J=8.0Hz)、8.43 (1H, d, J=8.0Hz)、8.45 (1H, s)。

FAB-Mass; 340 (MH<sup>+</sup>)。

実施例284 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-5,6-メチレンジオキシインドリンの合成



実施例106と同様にし、特公昭40-6347号公報参考例1の方法により合成した1-(4-フルオロフェネチル)-4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)アミノピペリジン(10g)から、暗赤色プリズム結晶の標題化合物の塩酸塩(330mg)を得た。(収率; 2.8%)

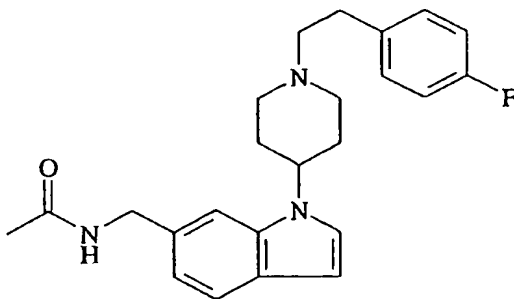
融点(塩酸塩); 229℃(分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ );  $\delta$  (ppm)

1.80-2.09 (4H, m), 2.72-2.85 (2H, m), 2.99-3.19 (4H, m), 3.19-3.35 (4H, m), 3.55-3.61 (3H, m), 5.82 (2H, s), 6.44 (1H, s), 6.71 (1H, s), 7.12-7.20 (2H, m), 7.29-7.38 (2H, m).

FAB-Mass; 369 (MH<sup>+</sup>).

実施例285 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドールの合成



実施例133で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドリン(7.5g)を、アセトン(500ml)に50℃で溶解した。この溶液に攪拌しながら活性二酸化マンガンを(35.6g)を少量ずつ加えた。懸濁液を1.5時間加熱還流した後、セライトを通してろ過し、アセトンで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、得られた淡黄色固体を酢酸エチルから再結晶して、白色粉末結晶の標題化合物4.2gを得た。(収率；56%)

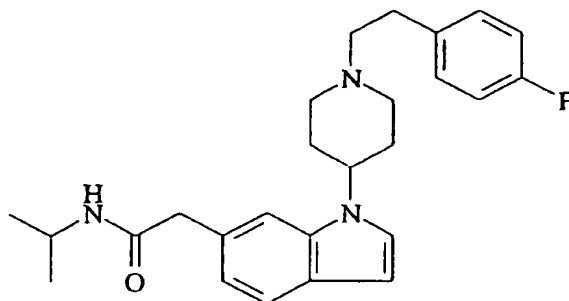
<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm)

1.86 (s, 3H), 1.88-2.04 (m, 4H), 2.23 (dt, J=11.2, 2.4Hz, 2H), 2.55-2.62 (m, 2H), 2.74-2.81 (m, 2H), 3.09 (br-d, 2H), 4.26-4.36 (m, 1H), 4.33 (d, J=5.6Hz, 2H), 6.41 (d, J=3.2Hz, 1H), 6.94 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.41 (br-s, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 8.26-8.32 (m, 1H).

融点；127-128℃

Mass；FAB+ 394 (M+H).

実施例286 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(N-イソプロピルカルバモイルメチル)インドールの合成





実施例151で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(イソプロピルカルバモイルメチル)インドリン(1g)、活性二酸化マンガン(4g)、1,2-ジクロロエタン(100ml)の懸濁液を1.5時間加熱還流した後、セライトを通してろ過し、減圧濃縮した。得られた淡黄色固体を酢酸エチルから再結晶して、白色粉末結晶の標題化合物0.4gを得た。(収率; 40%)

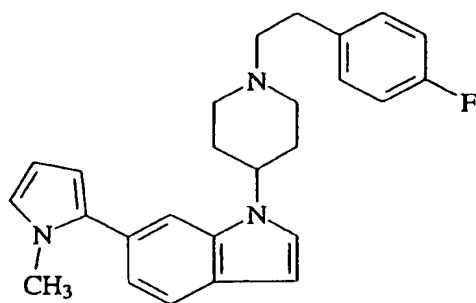
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1.04 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6H), 2.04-2.18 (m, 4H), 2.25-2.40 (m, 2H), 2.63-2.74 (m, 2H), 2.80-2.91 (m, 2H), 3.15-3.28 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.02-4.12 (m, 1H), 4.20-4.31 (m, 1H), 5.20-5.32 (m, 1H), 6.53 (d,  $J=3\text{Hz}$ , 1H), 6.95-7.02 (m, 3H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.61 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H).

融点; 146-148°C

Mass; ESI 422 (M+).

実施例287 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-メチルピロール-2-イル)インドールの合成



1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ブロモイン

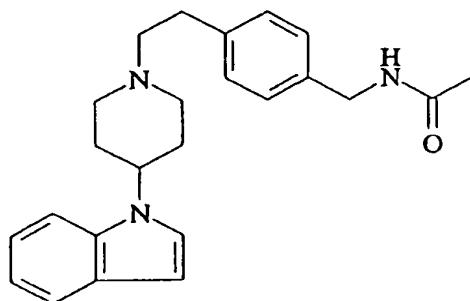
ドール (0.2g) をトルエン (2.50ml) に溶解し、1-メチルピロールと塩化トリブチルスズを用い、Tetrahedron Lett., 4407 (1986). の方法に従って合成した1-メチル-2-トリブチルスタニルピロール (1.44g) を加え、窒素雰囲気下、3時間加熱還流した。酢酸エチルを加えて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製し、黄色油状の標題化合物 0.115g を得た。(収率; 57.28%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1.92-1.99 (4H, m), 2.05-2.13 (2H, m), 2.47-2.51 (2H, m), 2.64-2.68 (2H, m), 3.32 (2H, br-d), 3.50 (3H, s), 4.05-4.13 (1H, m), 6.16-6.19 (2H, m), 6.38 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.57 (1H, t,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 6.82 (2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.98-7.03 (3H, m), 7.11 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, s), 7.48 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

ESI-Mass ; 402.

実施例288 1-[1-(4-アセトアミドメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドールの合成

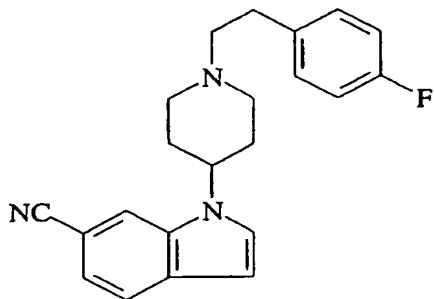


実施例36で得た1-[1-(4-アセトアミドメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン(0.80g)と活性二酸化マンガンのクロロホルム(30ml)懸濁液を激しく攪拌しながら、6時間加熱還流した。反応液をセライトを通して濾過し、残渣をクロロホルムで洗浄後、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル／ヘキサン混合液から結晶化させて、白色粉末状の標題化合物 0.64gを得た。(収率； 80.4%)  
融点； 133-134℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.02 (3H, s)、2.06-2.35 (5H, m)、2.64-2.73 (2H, m)、2.82-2.90 (2H, m)、3.15-3.25 (2H, br-d)、4.22-4.32 (1H, m)、4.41 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ )、6.53 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ )、7.07-7.13 (1H, m)、7.18-7.26 (5H, m)、7.38 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ )、7.63 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ) .

FAB-Mass ; 376 (MH $^+$ ) .

実施例289 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-シアノインドールの合成



実施例124で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-シアノインドリン(0.50g)と活性二酸化マンガンのクロロホルム(30ml)懸濁液を激しく攪拌しながら、6時間加熱還流した。反応液をセライトを通して濾過し、残渣をクロロホルムで洗浄後、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル／ヘキサン混合液から結晶化させて、白色粉末状の標題化合物 0.42gを得た。

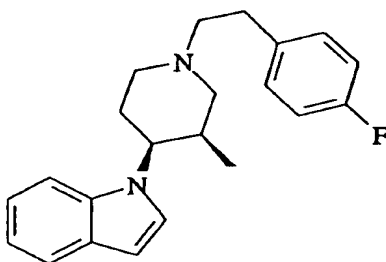
(収率 ; 83.8%)

融点 ; 131-132℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.06-2.16 (3H, m), 2.25-2.34 (2H, m), 2.64-2.70 (2H, m), 2.79-2.87 (2H, m), 3.16-3.24 (2H, m), 4.21-4.31 (1H, m), 4.41 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.60 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.97-7.03 (2H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 7.33 (1H, dd,  $J=8.0, 1.2\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.67 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, br-s).

FAB-Mass ; 378 (MH $^+$ ).

実施例290 シス-1-[1-(4-フルオロフェネチル)-3-メチルピペリジン-4-イル]インドールの合成



実施例79-4と同様にして、インドリン (560mg)、1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-メチル-4-ピペリドン (1.19mg) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.40g) から、シス-1-[1-(4-フルオロフェネチル)-3-メチルピペリジン-4-イル]インドリンを合成する反応の際の副生成物として、白色アモルファス状の標題化合物30mgを得た。(収率 ; 3%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

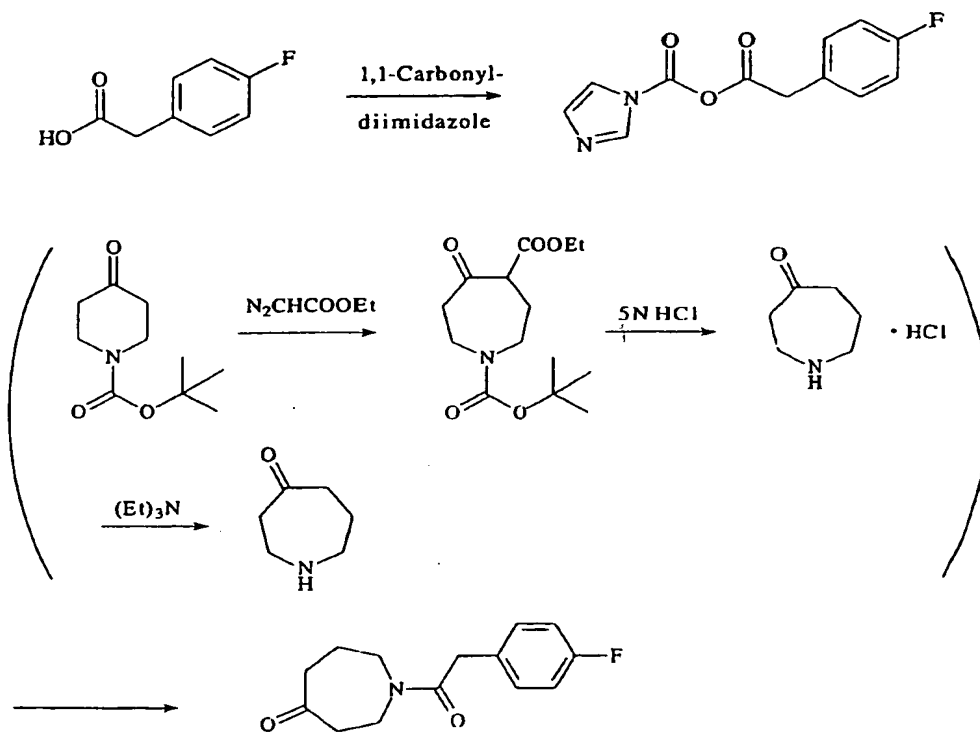
0.80 (3H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.88 (1H, br-d), 2.26 (1H, dt,  $J=12.0, 3.5\text{Hz}$ ),

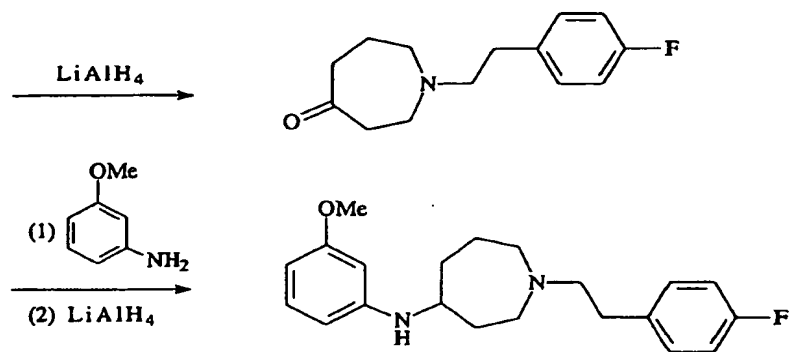
2.35-2.67 (5H, m), 2.74-2.82 (2H, m), 2.89 (1H, br-d), 3.14 (1H, br-d), 4.46 (1H, dt,  $J=120.5, 4.0\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, br-t), 7.10 (1H, br-d), 7.16-7.22 (4H, m), 7.36 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.64 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

FAB-Mass; 337 (MH<sup>+</sup>).

実施例291 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ホモピペリジン-4-イル]-6-メトキシインドリンの合成

(291-1) 1-(4-フルオロフェネチル)-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ホモピペリジン





4-フルオロフェニル酢酸 (1.5g) をテトラヒドロフラン (44ml) に溶解し、N, N-カルボニルジイミダゾール (1.6g) を加え、室温で15分間攪拌した。ここにSynth. Commun., 1249 (1992). に従って1-(t-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドンから合成した4-ホモピペリドン・塩酸塩 (1.0g)、次いでトリエチルアミン (1.2ml) を加え、室温で12時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をテトラヒドロフランに溶解し、氷冷下、水素化アルミニウムリチウムを加え、次いで加熱還流し、常法に従って処理した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、褐色油状物を得た。

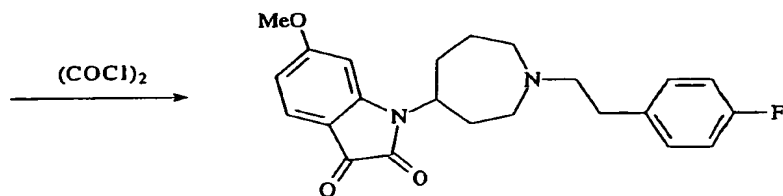
これとm-アニシジン (0.39ml) を用い、実施例1に従って処理し黄色油状物を得た。これをテトラヒドロフラン (30ml) に溶解し、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム (0.72g) を加え、2.5時間加熱還流した。氷冷下、水 (0.72ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液 (0.72ml)、水 (2.2 ml) を加え、析出した固形物を濾去した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール系)

で精製して、褐色油状の標題化合物 1.348gを得た。(収率; 44.6%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1.62-1.79 (5H, m), 1.95-2.04 (1H, m), 2.59-2.67 (2H, m), 2.70-2.85 (6H, m), 3.66 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.02 (1H, br-s), 6.00 (1H, t,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.12 (1H, ddd,  $J=0.8, 2.4, 8.0\text{Hz}$ ), 6.23 (1H, ddd,  $J=0.8, 2.4, 8.0\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.16 (2H, dd,  $J=4.2, 8.8\text{Hz}$ ).

(291-2) 1-(4-フルオロフェネチル)-4-(6-メトキシイサチン-1-イル)ホモピペリジン

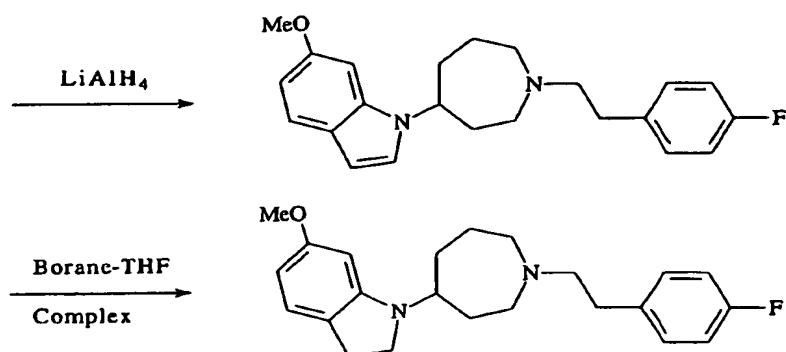


1-(4-フルオロフェネチル)-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ホモピペリジン (1.148g)を用い、J. Prakt. Chem., 137 (1922).に従ってオレンジ色油状の標記化合物 1.203gを得た。(収率; 90.6%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1.83-2.00 (3H, m), 2.10 (2H, m), 2.78 (7H, br-s), 2.87 (2H, br-s), 3.93 (3H, s), 3.43 (1H, m), 4.40 (1H, br-s), 6.52 (1H, s), 6.53 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.99 (1H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, dd,  $J=5.6, 8.8\text{Hz}$ ), 7.59 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

(291-3) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ホモピペリジン-4-イル]-6-メトキシインドリン



1-(4-フルオロフェネチル)-4-(6-メトキシサチン-1-イル)ホモ  
 ピペリジン (0.4g) をテトラヒドロフラン (1.0ml) に溶解し、窒素雰囲気下、氷浴中で、2.0M ボラン-テトラヒドロフラン錯体/テトラヒ  
 ドロフラン溶液 (4.0ml) を滴下し、3時間加熱還流した。反応液を氷  
 冷し、水を加え、酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗  
 浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をピリ  
 ジン (5.0ml) に溶解し、室温で11時間攪拌した。反応液に水を加え、  
 酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マ  
 グネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムク  
 ロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、黄色油状  
 の1-(4-フルオロフェネチル)-4-(6-メトキシインドール-1-イル)ホ  
 モピペリジンを得た。これを製造例64と同様に処理し、黄色油状の  
 標題化合物の遊離体 0.095gを得た。(収率; 27.2%)

これを常法によりシュウ酸と処理し、吸湿性の標題化合物のシュ  
 ウ酸塩を得た。

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1.61-1.99 (6H, m), 2.66-2.90 (10H, m), 3.38 (2H, dt,  $J=1.6, 8.6\text{Hz}$ ),

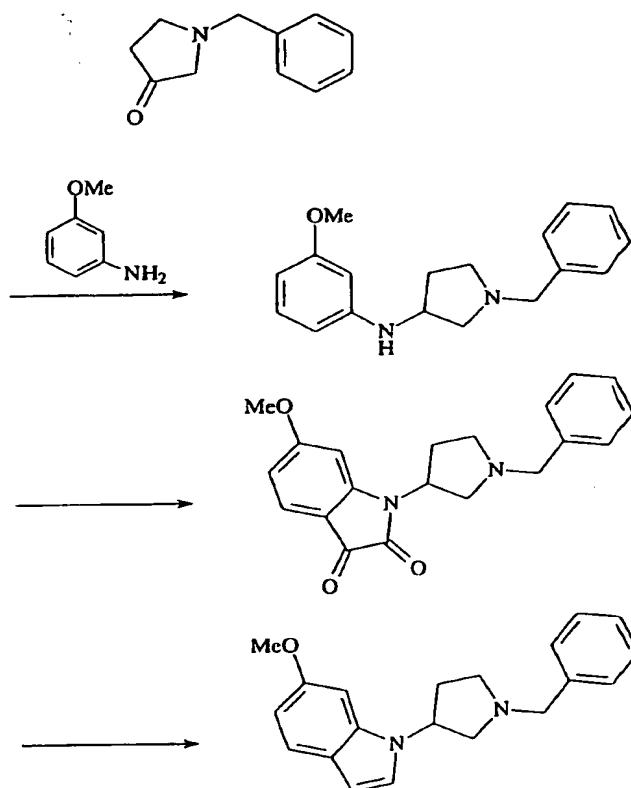


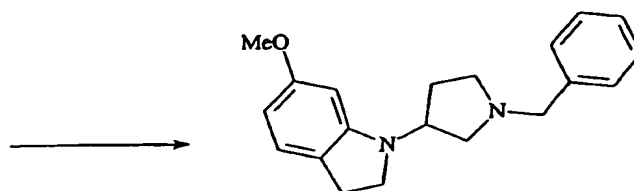
3.63 (1H, m), 3.76 (3H, s), 6.00 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 6.12 (1H, dd,  $J=2.4, 7.6$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 6.97 (2H, t,  $J=8.4$  Hz), 7.15 (2H, dd,  $J=5.6, 8.4$  Hz).

ESI-Mass : 369.1

実施例292 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピロリジン-3-イル]-6-メトキシインドリンの合成

(292-1) 1-ベンジル-3-(6-メトキシインドリン-1-イル)ピロリジン



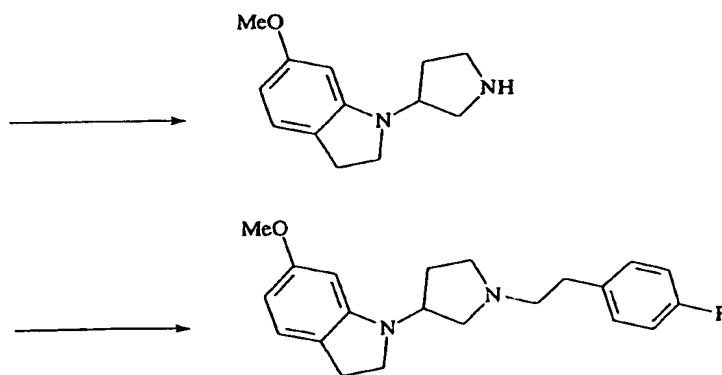


1-ベンジル-3-ピロリドン (10.0g)、*m*-アニシジン (0.39ml) を用いて実施例1と同様に処理して褐色油状物を得た。これを前記291-2)と同様に処理して赤色結晶を得た。次いで291-3)と同様に処理して、淡黄色油状の標題化合物 2.301gを得た。(収率：13.1%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

2.00 (1H, br-s), 2.21 (1H, br-s), 2.68-2.98 (4H, br-s), 2.86 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 3.42 (1H, q,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 3.60-3.90 (2H, br-s), 3.75 (3H, s), 4.24 (1H, br-s), 6.09 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.16 (1H, dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.27-7.42 (5H, m).

(292-2) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピロリジン-3-イル]-6-メトキシインドリン



1-ベンジル-3-(6-メトキシインドリン-1-イル)ピロリジン (0.5g) を用い、Tetrahedron Lett., 1567 (1977). に従って黄色油状物を得た。これと4-フルオロフェネチルブロマイド (0.15g) を用いて実施例2に従い、淡黄色油状の標題化合物の遊離体 2.301gを得た。(収率; 13.1%)

この遊離体を、常法によりアセトン中にてシュウ酸と処理し、吸湿性アモルファス状の標題化合物のシュウ酸塩を得た。

シュウ酸塩:

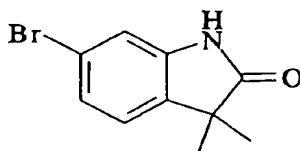
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm)

1.89 (1H, m), 2.08 (1H, m), 2.62-3.06 (10H, m), 3.32 (2H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 3.65 (3H, s), 4.30 (1H, m), 6.10 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 6.15 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.10 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.27 (2H, dd,  $J=5.4, 8.4\text{Hz}$ ).

ESI-Mass; 341.1

実施例293 3,3-ジメチル-1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロモインドリンの合成

(293-1) 3,3-ジメチル-6-プロモインドリン-2-オン



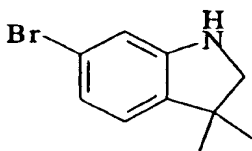
6-プロモインドリン-2-オン (3.18g) のTHF溶液 (50ml) を $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却し、1.5M-リチウムジイソプロピルアミド (20ml) を滴下して15分間攪拌した後、ヨウ化メチル (0.92ml) を加えた。反応を室温に戻して

1時間攪拌した。反応液をもう一度-78℃に冷却し、1.5M-リチウムジイソプロピルアミド(10ml)を滴下して15分間攪拌した後、ヨウ化メチル(0.92ml)を加えた。反応液を攪拌しながら室温に戻した。ここに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。残渣をヘキサンで洗浄して白色アモルファス状の標題化合物 3.35gを得た。(収率; 93.0%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1.38 (6H, s), 7.05 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.096 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.169 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 8.41 (1H, m).

(293-2) 3,3-ジメチル-6-ブロモインドリン

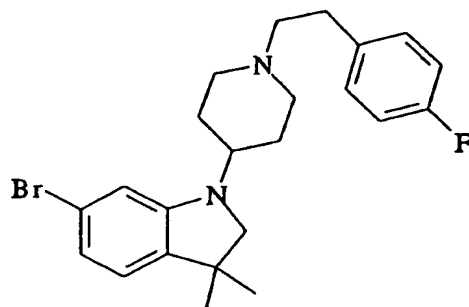


3,3-ジメチル-6-ブロモインドリン-2-オン(3.35g)のトルエン溶液(80ml)に、60℃で攪拌下、ボラン・ジメチルスルフィド錯体(3ml)を滴下した。反応液を3時間過熱還流した後、氷冷下、5N水酸化ナトリウム水(20ml)を加え、室温で30分攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出、水および飽和食塩水で洗浄、乾燥後、抽出液を減圧濃縮し、黄色油状の標題化合物 3.10gを得た。(収率; 98.3%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)

1.28 (6H, s), 3.35 (2H, s), 6.83-6.91 (3H, m).

(293-3) 3,3-ジメチル-1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ブロモインドリン



3, 3-ジメチル-6-ブロモインドリン (3. 10g)、1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリドン (2. 81g) とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (5. 70g) を用い、実施例16と同様に処理して、白色アモルファス状の標題化合物 2. 72gを得た。(収率；49. 8%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

1. 24 (6H, s) , 1. 80 (4H, br-s) , 2. 13-2. 24 (2H, m) , 2. 58-2. 67 (2H, m) ,  
2. 79-2. 86 (2H, m) , 3. 11-3. 21 (2H, m) , 3. 17 (2H, s) , 3. 28-3. 40 (1H, m) , 6. 44 (1H, s) , 6. 72 (1H, d,  $J=8. 0\text{Hz}$ ) , 6. 80 (1H, d,  $J=8. 0\text{Hz}$ ) , 6. 93  
-7. 01 (2H, m) , 7. 13-7. 20 (2H, m) .

FAB-Mass ; 432 (MH $^+$ ) .

実施例294 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(エチルカルバモイルメチル)インドールの合成

実施例149 で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(エチルカルバモイルメチル)インドリン (0. 41g) と、活性二酸化マンガン (0. 40g) のクロロホルム (30ml) 懸濁液を激しく攪拌しながら、50℃で6時間攪拌した。反応液をセライトを通して濾過し、残渣をクロロホルムで洗浄後、濾液を減圧濃縮した。残渣をクロロホルム/ヘキサンから再結晶して、白色針状晶の標題化合物 0. 33gを得

た。(収率 ; 89.5%)

融点 ; 159.6-160.1℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.02 (3H, t, J=7.2Hz) , 2.07-2.13 (4H, m) , 2.25-2.32 (2H, m) , 2.64-2.68 (2H, m) , 2.81-2.85 (2H, m) , 3.17-3.26 (4H, m) , 3.70 (2H, s) , 4.21-4.29 (1H, m) , 5.40 (1H, br-t) , 6.53 (1H, d, J=3.2Hz) , 6.95-7.01 (3H, m) , 7.17-7.21 (2H, m) , 7.26-7.28 (2H, m) , 7.61 (1H, d, J=8.0Hz) .

ESI-Mass ; 408 (MH<sup>+</sup>) .

実施例295 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[N-(シクロプロピルカルバモイル)メチル]インドールの合成

実施例154で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[(シクロプロピルカルバモイル)メチル]インドリン (0.04g) と、活性二酸化マンガン (0.04g) のクロロホルム (30ml) 懸濁液を激しく攪拌しながら、50℃で10時間攪拌した。反応液をセライトを通して濾過し、残渣をクロロホルムで洗浄後、濾液を減圧濃縮した。残渣をクロロホルム/ヘキサンから再結晶して、白色粉末の標題化合物 0.03gを得た。(収率 ; 81.9%)

融点 ; 156.4-156.8℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.34-0.38 (2H, m) , 0.68-0.73 (2H, m) , 2.06-2.14 (4H, m) , 2.25-2.32 (2H, m) , 2.62-2.68 (3H, m) , 2.81-2.85 (2H, m) , 3.18 (2H, br-d) , 3.68 (2H, s) , 4.20-4.28 (1H, m) , 5.50 (1H, br-s) , 6.52 (1H, d, J=3.2Hz) , 6.93 (1H, dd, J=1.4, 8.2Hz) , 6.97-7.01 (2H, m) , 7.17-7.20 (2H, m) , 7.25-7.27 (2H, m) , 7.60 (1H, d, J=8.2Hz) .

ESI-Mass ; 420 (MH<sup>+</sup>) .

実施例296 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-

[N-(イソブチルカルバモイル)メチル]インドールの合成

実施例152で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[(イソブチルカルバモイル)メチル]インドリン(0.07g)と、活性二酸化マンガン(0.07g)のクロロホルム(30ml)懸濁液を激しく攪拌しながら、50℃で一晩攪拌した。反応液をセライトを通して濾過し、残渣をクロロホルムで洗浄後、濾液を減圧濃縮した。残渣をクロロホルム/ヘキサンから再結晶して、白色粉末の標題化合物 0.05gを得た。(収率; 70.0%)

融点; 131.8-132.2℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 0.79(6H, d, J=6.8Hz), 1.61-1.71(1H, m), 2.07-2.13(4H, m), 2.24-2.31(2H, m), 2.64-2.68(2H, m), 2.81-2.85(2H, m), 3.01(2H, t, J=6.4Hz), 3.18(2H, br-d), 3.72(2H, s), 4.20-4.28(1H, m), 5.46(1H, br-t), 6.53(1H, d, J=2.8Hz), 6.96-7.01(3H, m), 7.17-7.20(2H, m), 7.26-7.27(2H, m), 7.61(1H, d, J=8.0Hz).

ESI-Mass; 436(MH<sup>+</sup>).

実施例297 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(n-プロピルカルバモイルメチル)インドールの合成

実施例150で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[(n-プロピルカルバモイル)メチル]インドリン(0.04g)と、活性二酸化マンガン(0.08g)のクロロホルム(30ml)懸濁液を激しく攪拌しながら、50℃で一晩攪拌した。反応液をセライトを通して濾過し、残渣をクロロホルムで洗浄後、濾液を減圧濃縮した。残渣をクロロホルム/ヘキサンから再結晶して、白色針状晶の標題化合物 0.03gを得た。(収率; 84.6%)

融点; 131.3-131.9℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.81 (3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ) , 1.41 (2H, tq,  $J=7.4, 7.4\text{Hz}$ ) , 2.07-2.12 (4H, m) , 2.25-2.31 (2H, m) , 2.64-2.68 (2H, m) , 2.81-2.85 (2H, m) , 3.71 (2H, s) , 4.20-4.28 (1H, m) , 5.43 (1H, br-t) , 6.53 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ) , 6.96-7.01 (3H, m) , 7.17-7.21 (2H, m) , 7.25-7.27 (2H, m) , 7.61 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ) .

ESI-Mass ; 422 (MH $^+$ ) .

実施例298 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(テトラメチレンカルバモイルメチル)インドール・シュウ酸塩の合成

実施例155で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(テトラメチレンカルバモイルメチル)インドリン (0.08g) と、活性二酸化マンガン (0.07g) のクロロホルム (30ml) 懸濁液を激しく攪拌しながら、50℃で一晩攪拌した。反応液をセライトを通して濾過し、残渣をクロロホルムで洗浄後、濾液を減圧濃縮し、淡褐色粘稠化合物として標題化合物の遊離体 0.06gを得た。(収率 ; 87.0%)

これを常法によりシュウ酸塩とし、メタノール/ジエチルエーテルで再沈澱し、標題化合物を無色粉末として得た。

遊離体 :

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.78-1.93 (4H, m) , 2.09 (4H, br-s) , 2.25-2.33 (2H, m) , 2.64-2.68 (2H, m) , 2.81-2.85 (2H, m) , 3.17 (2H, br-d) , 3.45-3.51 (4H, m) , 3.78 (2H, s) , 4.24-4.32 (1H, m) , 6.49 (1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ) , 6.97-7.01 (3H, m) , 7.17-7.20 (2H, m) , 7.22 (1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ) , 7.38 (1H, s) , 7.55 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ) .

シュウ酸塩 :

融点 ; 171.5-172.1℃



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.72-1.79 (2H, m), 1.83-1.90 (2H, m), 2.09-2.21 (4H, m), 2.92-3.18 (6H, m), 3.29 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.49 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.49-3.56 (2H, m), 3.70 (2H, s), 4.58 (1H, br-s), 6.45 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, dd,  $J=1.2, 8.4\text{Hz}$ ), 7.16-7.20 (2H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 7.39-7.42 (2H, m), 7.46 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

ESI-Mass ; 434 (MH $^+$ ).

実施例299 1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルバモイルメチルインドールの合成

実施例225で得た1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルバモイルメチルインドリン (0.05g) と、活性二酸化マンガ (0.10g) のクロロホルム (30ml) 懸濁液を激しく攪拌しながら、50℃で一晩攪拌した。反応液をセライトを通して濾過し、残渣をクロロホルムで洗浄後、濾液を減圧濃縮した。残渣をクロロホルム/ヘキサンから再結晶して、白色粉末の標題化合物 0.02gを得た。

(収率 ; 41.7%)

融点 ; 156.9-157.8℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.03-2.12 (4H, m), 2.25-2.31 (2H, m), 2.63-2.67 (2H, m), 2.84-2.88 (2H, m), 3.17 (2H, br-d), 4.22-4.30 (1H, m), 5.54 (2H, br-s), 6.52 (1H, dd,  $J=0.8, 3.2\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, dt,  $J=1.2, 8.6\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, ddd,  $J=0.8, 7.0, 8.0\text{Hz}$ ), 7.13-7.22 (2H, m), 7.24 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J=0.4, 8.4\text{Hz}$ ), 7.62-7.65 (1H, m).

ESI-Mass ; 398 (MH $^+$ ).

実施例300 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルメチルインドールの合成

実施例146で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]

-6-カルボキシメチルインドリン (0.20g) をN,N-ジメチルホルムアミド 5ml に溶かした。この溶液に1,1-カルボニルジイミダゾール (0.104g) を加え、窒素雰囲気下、室温で15分間攪拌した。ここにエタノールアミン 320ml を加え、さらに一晩攪拌した。溶媒を減圧下溜去後、残渣に水と酢酸エチルを加えて、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、淡褐色粘稠の油状物 0.15g を得た。

この残渣をクロロホルム (30ml) に溶かした。ここに二酸化マンガンを (0.31g) を加え、50℃で一晩攪拌した。二酸化マンガンを濾去し、溶媒を減圧下溜去した。残渣をクロロホルム/n-ヘキサンから再結晶して、標題化合物 0.13g を淡黄色粉末として得た。

融点 ; 140.0-141.2℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.08-2.21 (4H, m), 2.28 (2H, br-t), 2.64-2.68 (2H, m), 2.81-2.85 (2H, m), 3.19 (2H, br-d), 3.35-3.39 (2H, m), 3.67 (2H, t, J=5.0Hz), 3.74 (2H, s), 4.19-4.28 (1H, m), 5.90 (1H, br-t), 6.51 (1H, br-d), 6.96-7.02 (3H, m), 7.17-7.21 (2H, m), 7.25 (1H, d, J=3.2Hz), 7.31 (1H, br-s), 7.61 (1H, d, J=8.4Hz).

ESI-Mass ; 424 (MH<sup>+</sup>).

実施例301 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ジメチルカルバモイルメチルインドール・シュウ酸塩の合成

実施例146で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン (0.19g) をN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶かした。この溶液に1,1-カルボニルジイミダゾール (0.10g) を加え、窒素雰囲気下、室温で15分間攪拌した。ここに 2M-ジメチルアミン/テトラヒドロフラン溶液 (2.50ml) を加え、さらに一

晩攪拌した。溶媒を減圧下溜去した。残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、淡褐色粘稠の油状物 0.13g を得た。

上記をクロロホルム (30ml) に溶かした。ここに二酸化マンガン (0.28g) を加え、50℃で一晩攪拌した。さらに二酸化マンガン (0.14g) を追加して5時間攪拌した。二酸化マンガンを濾去し、溶媒を減圧溜去した。標題化合物の遊離体 0.15gを淡褐色粘稠油状物として得た。これを常法に従ってシュウ酸塩とした。

融点： 170.1-170.6℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 2.14-2.24 (4H, m), 2.83 (3H, s), 2.95-3.10 (4H, m), 3.03 (3H, s), 3.15 (2H, br-s), 3.53 (2H, br-d), 3.76 (2H, s), 4.58 (1H, br-s), 6.45 (1H, d, J=3.2Hz), 6.91 (1H, d, J=8.2Hz), 7.15-7.20 (2H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 7.40 (2H, br-s), 7.47 (1H, d, J=8.2Hz).

ESI-Mass ; 408 (MH<sup>+</sup>).

実施例302 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イルカルボニルメチル)インドールの合成

実施例146で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン (0.21g) をN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶かした。この溶液に1,1-カルボニルジイミダゾール (0.11g) を加え、窒素雰囲気下、室温で15分間攪拌した。ここに4-ヒドロキシピペリジン (0.56g) を加え、さらに一晩攪拌した。溶媒を減圧溜去し、残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層

を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、淡褐色粘稠の油状物 0.18gを得た。

この残渣 (0.13g) をクロロホルム (30ml) に溶かした。ここに二酸化マンガン (0.33g) を加え、50℃で10時間攪拌した。二酸化マンガンを濾去し、溶媒を減圧溜去した。残渣をクロロホルム/n-ヘキサンから再結晶して、標題化合物 0.16gを無色雲母状結晶として得た。

融点 ; 190.5-192.2℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.22-1.50 (2H, m), 1.62-1.69 (1H, m), 1.82-1.89 (1H, m), 2.05-2.11 (4H, m), 2.24-2.31 (2H, m), 2.63-2.67 (2H, m), 2.80-2.84 (2H, m), 3.15-3.24 (4H, m), 3.76-3.88 (2H, m), 3.88 (2H, s), 4.11-4.17 (2H, m), 4.21-4.29 (1H, m), 6.49 (1H, d, J=3.6Hz), 6.95-7.01 (3H, m), 7.17-7.20 (2H, m), 7.22 (1H, d, J=3.6Hz), 7.30 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=8.4Hz).

ESI-Mass ; 464 (MH<sup>+</sup>).

実施例303 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[ビス(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルメチルインドール・シュウ酸塩の合成

実施例146で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン (0.20g) を、N,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶かした。この溶液に1,1-カルボニルジイミダゾール (0.10g) を加え、窒素雰囲気下、室温で15分間攪拌した。ここにジエタノールアミン (0.56g) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶かして加え、さらに一晩攪拌した。溶媒を減圧溜去した。残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、淡褐色粘稠

ン (0.27g) を加え、50℃で一晩攪拌した。さらに二酸化マンガン (0.19g) を追加して6時間攪拌した。二酸化マンガンを濾去し、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製し、標題化合物の遊離体 0.09g を淡褐色粘稠油状物として得た。これを常法に従ってシュウ酸塩とした。

融点 ; 213.1-214.5℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 2.06-2.23 (4H, m), 2.81-3.09 (6H, m), 3.41-3.47 (6H, m), 3.52 (2H, s), 3.67-3.75 (1H, m), 4.49-4.57 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=3.2Hz), 6.95 (1H, d, J=8.4Hz), 7.17 (2H, br-t), 7.32-7.36 (2H, m), 7.41-7.46 (3H, m), 7.72 (1H, d, J=8.4Hz).

ESI-Mass ; 454 (MH<sup>+</sup>).

#### 実施例305 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルバモイルメチルインドールの合成

実施例146で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン (0.22g) を、N,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶かした。この溶液に1,1-カルボニルジイミダゾール (0.11g) を加え、窒素雰囲気下、室温で15分間攪拌した。ここに飽和アンモニア/メタノール溶液 (2ml) を加え、さらに一晩攪拌した。溶媒を減圧溜去した。残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、淡褐色粘稠の油状物 0.11g を得た。

この残渣をクロロホルム (30ml) に溶かした。ここに二酸化マンガン (0.24g) を加え、50℃で4時間攪拌した。さらに二酸化マンガン (0.12g) を追加して一晩攪拌した。二酸化マンガンを濾去し、溶媒を減圧溜去した。残渣をクロロホルム/n-ヘキサンから再結晶して標題

化合物 0.08gを淡黄色粉末として得た。

融点 ; 159.1-160.8℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.07-2.13 (4H, m), 2.25-2.31 (2H, m), 2.64-2.68 (2H, m), 2.81-2.85 (2H, m), 3.18 (2H, br-d), 3.73 (2H, s), 4.21-4.29 (1H, m), 5.33 (1H, br-s), 4.43 (1H, br-s), 6.52 (1H, dd, J=3.2 Hz), 6.97-7.01 (3H, m), 7.17-7.20 (2H, m), 7.26 (1H, d, J=3.2Hz), 7.29 (1H, s), 7.62 (1H, d, J=8.0Hz).

ESI-Mass ; 380 (MH<sup>+</sup>).

実施例306 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(カルバモイルメチル)カルバモイルメチルインドール・シュウ酸塩の合成

実施例146で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン (0.22g)をN,N-ジメチルホルムアミド (5ml)に溶解した。この溶液に1,1-カルボニルジイミダゾール (0.11g)を加え、窒素雰囲気下、室温で15分間攪拌した。ここにグリシンアミド塩酸塩 (0.31g)、トリエチルアミン (395ml)、N,N-ジメチルホルムアミド (10ml)の懸濁液を加え、さらに一晩攪拌した。溶媒を減圧溜去し、残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、淡褐色粘稠の油状物 0.10gを得た。

この残渣をクロロホルム (30ml)に溶解し、二酸化マンガン (0.14g)を加えて、50℃で一晩攪拌した。さらに二酸化マンガン (0.10g)を追加し、3.5時間攪拌した。二酸化マンガンを濾去し、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系)で精製して、標題化合物の遊離体0.06gを淡褐色非晶

質として得た。これを常法に従ってシュウ酸塩とした。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.06-2.22 (4H, m), 2.86-3.07 (6H, m), 3.57 (2H, s), 3.65 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.56 (1H, br-s), 7.44 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, br-s), 7.17 (1H, br-l), 7.33-7.36 (3H, m), 7.41 (1H, br-s), 7.46 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, s), 8.13 (1H, br-l).

ESI-Mass ; 437 (MH $^+$ ).

実施例307 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイルメチルインドールの合成

実施例146で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン (0.22g) をN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解した。この溶液に1,1-カルボニルジイミダゾール (0.11g) を加え、窒素雰囲気下、室温で15分間攪拌した。ここにN,N-ジメチルエチレンジアミン (310ml) を加え、さらに一晩攪拌した。溶媒を減圧溜去し、残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去して、淡褐色粘稠の油状物0.18gを得た。

この残渣をクロロホルム (30ml) に溶解した。ここに二酸化マンガンを (0.24g) を加え、50℃で9時間攪拌した。さらに二酸化マンガンを (0.28g) を追加し、一晩攪拌した。二酸化マンガンを濾去し、溶媒を減圧溜去した。残渣をクロロホルム/n-ヘキサンから再結晶して、標題化合物 0.12gを淡褐色粉末として得た。

融点 ; 111.8-112.9℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.07-2.14 (4H, m), 2.13 (6H, s), 2.24-2.32 (2H, m), 2.32 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.64-2.68 (2H, m), 2.81-2.85 (2

H, m), 3.18 (2H, br-d), 3.28 (2H, dt, J=6.0, 6.0Hz), 3.69 (2H, s), 4.21-4.29 (1H, m), 5.98 (1H, br-t), 6.51 (1H, d, J=3.4Hz), 6.97-7.01 (3H, m), 7.17-7.20 (2H, m), 7.24 (1H, d, J=3.4Hz), 7.30 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=8.0Hz).

ESI-Mass ; 451 (MH<sup>+</sup>).

実施例308 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-シアノメチルカルバモイルメチルインドール・シュウ酸塩の合成

実施例146で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン (0.22g) をN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解した。この溶液に1,1-カルボニルジイミダゾール (0.11g) を加え、窒素雰囲気下、室温で15分間攪拌した。ここにアミノアセトニトリル塩酸塩 (0.26g) をN,N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶かして加え、さらにトリエチルアミン (394ml) を加えて一晩攪拌した。溶媒を減圧溜去し、残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、淡褐色粘稠の油状物 0.17gを得た。

この残渣をクロロホルム (30ml) に溶解した。ここに二酸化マンガンを (0.25g) を加え、50℃で8時間攪拌した。さらに二酸化マンガンを (0.28g) を追加し、一晩攪拌した。二酸化マンガンを濾去し、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製し、さらにNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル系) で精製して、標題化合物の遊離体 0.04gを淡褐色粘稠油状物として得た。これを常法に従ってシュウ酸塩とした。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 2.04-2.21 (4H, m), 2.77-3.06 (6



H, m), 3.41-3.46 (2H, m), 3.58 (2H, s), 4.13 (2H, d, J=5.6Hz), 4.53 (1H, br-s), 6.45 (1H, d, J=3.2Hz), 6.94 (1H, d, J=8.6Hz), 7.16 (2H, br-t), 7.32-7.36 (2H, m), 7.44 (2H, br-s), 7.48 (1H, d, J=8.6Hz), 8.69 (1H, br-t).  
ESI-Mass: 419 (MH<sup>+</sup>).

実施例309 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-メトキシエチル)カルバモイルメチルインドールの合成

実施例146で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン(0.22g)をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解した。この溶液に1,1-カルボニルジイミダゾール(0.11g)を加え、窒素雰囲気下、室温で15分間攪拌した。ここに2-メトキシエチルアミン(245ml)を加え、さらに4時間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、淡褐色粘稠の油状物 0.19gを得た。

この残渣をクロロホルム(30ml)に溶解した。ここに二酸化マンガ(0.31g)を加え、50℃で一晩攪拌した。さらに二酸化マンガ(0.27g)を追加して、5時間攪拌した。次いで再度二酸化マンガ(0.19g)を追加し、さらに1時間攪拌した。二酸化マンガを濾去し、溶媒を減圧溜去した。残渣をクロロホルム/n-ヘキサンから再結晶して、標題化合物 0.13gを無色粉末として得た。

融点: 113.2-114.4℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2.07-2.13 (4H, m), 2.25-2.31 (2H, m), 2.64-2.68 (2H, m), 2.81-2.85 (2H, m), 3.18 (2H, br-d), 3.26 (3H, s), 3.39 (4H, br-d), 3.71 (2H, s), 4.21-4.29 (1H, m), 5.81 (1H, br-s), 6.52 (1H, d, J=3.4Hz), 6.96-7.01 (3H, m), 7.17-7.21 (2H, m), 7.26 (1H, d, J=3.

4Hz), 7.28 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=8.0Hz).

ESI-Mass: 438 (MH<sup>+</sup>).

実施例310 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-フルオロエチル)カルバモイルメチルインドールの合成

実施例146で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン(0.22g)をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解した。この溶液に1,1-カルボニルジイミダゾール(0.11g)を加え、窒素雰囲気下、室温で15分間攪拌した。ここに2-フルオロエチルアミン塩酸塩(0.30g)をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶かして加え、さらにトリエチルアミン(397ml)を加えて4時間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去して、淡褐色結晶 0.19gを得た。

この結晶をクロロホルム(30ml)に溶解した。ここに二酸化マンガンを(0.30g)を加え、50℃で一晩攪拌した。さらに二酸化マンガンを(0.26g)を追加して、5時間攪拌した。次いで再度二酸化マンガンを(0.19g)を追加し、さらに2時間攪拌した。二酸化マンガンを濾去し、溶媒を減圧溜去した。残渣をクロロホルム/n-ヘキサンから再結晶して、標題化合物 0.15gを無色粉末として得た。

融点: 163.3-163.8℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2.05-2.13 (4H, m), 2.25-2.31 (2H, m), 2.64-2.68 (2H, m), 2.81-2.85 (2H, m), 3.18 (2H, br-d), 3.50 (2H, ddt, J=4.8, 28.0, 4.8Hz), 3.74 (2H, s), 4.21-4.29 (1H, m), 4.43 (2H, dt, J=47.2, 4.8Hz), 5.80 (1H, br-t), 6.53 (1H, d, J=3.2Hz), 6.97-7.01 (3H, m), 7.17-7.20 (2H, m), 7.26-7.28 (2H, m), 7.62 (1H, d, J=8.0Hz).

ESI-Mass ; 426 (MH<sup>+</sup>).

実施例311 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[2-(エチルカルバモイル)エチル]インドール・シュウ酸塩の合成  
311-1) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[2-(エトキシカルボニル)ビニル]インドール

55%油性水素化ナトリウム (0.46g) を n-ヘキサンで洗い、テトラヒドロフラン (1ml) に懸濁させて、氷冷下攪拌した。ここにジエチルホスホノ酢酸エチル (2.37g) をテトラヒドロフラン (7ml) に溶解して加え、室温で30分間攪拌した。次いで実施例130で得た 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミルインドール (3.53g) をテトラヒドロフラン (10ml) に溶かして加え、窒素雰囲気下、室温で二日間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン系) で精製して、標題化合物 3.59g を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.36 (3H, t, J=7.2Hz), 2.08-2.14 (4H, m), 2.26-2.33 (2H, m), 2.65-2.69 (2H, m), 2.81-2.85 (2H, m), 3.20 (2H, br-d), 4.28 (2H, q, J=7.2Hz), 4.23-4.32 (1H, m), 6.47 (1H, d, J=16.0Hz), 6.53 (1H, d, J=3.2Hz), 6.97-7.02 (2H, m), 7.17-7.21 (2H, m), 7.32 (1H, d, J=3.2Hz), 7.34 (1H, d, J=8.4Hz), 7.52 (1H, s), 7.61 (1H, d, J=8.4Hz), 7.84 (1H, d, J=16.0Hz).

311-2) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[2-(エトキシカルボニル)エチル]インドール

上記 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[2-(エ

トキシカルボニル)ビニル]インドール(1.89g)にエタノール40mlと酢酸エチル20mlを加えて溶解した。ここに10%-Pd/C(0.10g)を加え、常圧で一晩接触還元した。触媒を濾去し、溶媒を減圧溜去して、標題化合物を無色粘稠油状物として1.87g得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.25 (3H, t, J=7.2Hz), 2.06-2.12 (4H, m), 2.24-2.31 (2H, m), 2.64-2.70 (4H, m), 2.81-2.85 (2H, m), 3.08 (2H, t, J=8.0Hz), 3.18 (2H, br-d), 4.14 (2H, q, J=7.2Hz), 4.19-4.27 (1H, m), 6.48 (1H, d, J=3.2Hz), 6.95-7.01 (3H, m), 7.17-7.20 (4H, m), 7.54 (1H, d, J=8.0Hz).

311-3) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-カルボキシエチル)インドール

上記1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[2-(エトキシカルボニル)エチル]インドール(1.85g)にメタノール25mlを加えて溶解した。ここに5N水酸化ナトリウム水溶液(1.75ml)を加えて、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧溜去し、5N塩酸で中和して酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去して標題化合物を淡褐色非晶質として1.70g得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.79-1.82 (2H, m), 2.32-2.43 (4H, m), 2.78-2.84 (4H, m), 2.92-2.97 (2H, m), 3.13 (2H, t, J=7.4Hz), 3.20 (2H, br-d), 4.14-4.22 (1H, m), 6.40 (1H, d, J=3.2Hz), 6.96-7.03 (3H, m), 7.05 (1H, d, J=3.2Hz), 7.16-7.20 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.49 (1H, d, J=8.0Hz).

311-4) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[2-(エチルカルバモイル)エチル]インドール・シュウ酸塩

上記1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-カルボキシエチル)インドール (0.10g) をN,N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解した。この溶液に1,1-カルボニルジイミダゾール (0.05g) を加え、窒素雰囲気下、室温で15分間攪拌した。ここにエチルアミン70%水溶液 (106ml) を加えて一晩攪拌した。溶媒を減圧溜去し、残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン系) で精製して、標題化合物の遊離体 0.05g を無色粘稠油状物として得た。これを常法によりシュウ酸塩とした。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 2.05 (2H, br-d), 2.13-2.22 (2H, m), 2.39 (2H, t, J=7.8Hz), 2.81 (2H, br-t), 2.89-2.95 (4H, m), 3.01-3.09 (4H, m), 3.42 (2H, br-d), 4.48-4.56 (1H, m), 6.41 (1H, d, J=3.2Hz), 6.89 (1H, d, J=8.0Hz), 7.16 (2H, br-t), 7.32-7.37 (3H, m), 7.39 (1H, d, J=3.2Hz), 7.43 (1H, d, J=8.0Hz), 7.82 (1H, t, J=5.4Hz).

ESI-Mass ; 422 (MH<sup>+</sup>).

実施例312 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]カルバモイルメチルインドール・シュウ酸塩の合成

実施例146で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン (0.21g) をN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解した。この溶液に1,1-カルボニルジイミダゾール (0.11g) を加え、窒素雰囲気下、室温で15分間攪拌した。ここに1-(2-アミノエチル)ピロリジン (353ml) を加え、さらに4.5時間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。

有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、淡褐色粘稠の油状物 0.19gを得た。

この残渣をクロロホルム (30ml) に溶解した。ここに二酸化マンガンを (0.17g) を加え、50℃で一晩攪拌した。さらに二酸化マンガンを (0.17g) を追加して、7時間攪拌した。次いで再度二酸化マンガンを (0.17g) を追加し、さらに5時間攪拌した。二酸化マンガンを濾去し、溶媒を減圧溜去して、標題化合物の遊離体 0.19gを淡褐色粘稠油状物として得た。これを常法によりシュウ酸塩とした。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.78-1.82 (4H, m), 1.95 (2H, br-d), 2.06-2.16 (2H, m), 2.41 (2H, br-t), 2.70-2.74 (2H, m), 2.81-2.85 (2H, m), 2.93-2.98 (6H, m), 3.20 (2H, br-d), 3.28-3.34 (2H, m), 3.50 (2H, s), 4.32-4.40 (1H, m), 6.40 (1H, d, J=3.2Hz), 6.94 (1H, d, J=9.2Hz), 7.12 (2H, br-t), 7.28-7.32 (2H, m), 7.42-7.45 (3H, m), 8.30 (1H, br-t).

ESI-Mass ; 477 (MH<sup>+</sup>).

実施例313 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]カルバモイルメチルインドール・シュウ酸塩の合成

実施例146で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン (0.22g) をN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解した。この溶液に1,1-カルボニルジイミダゾール (0.11g) を加え、窒素雰囲気下、室温で15分間攪拌した。ここに4-(2-アミノエチル)モルホリン (379ml) を加え、さらに4時間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去して、淡褐色粘稠の油状物 0.19gを得た。

この残渣をクロロホルム (30ml) に溶解した。ここに二酸化マンガンを (0.17g) を加え、50℃で一晩攪拌した。ここに二酸化マンガンを (0.17g) を追加して、さらに8時間攪拌した。次いで二酸化マンガンを (0.17g) を追加し、さらに3時間攪拌した。次いで二酸化マンガンを (0.08g) を追加し、さらに1.5時間攪拌した。次いで再度二酸化マンガンを (0.08g) を追加し、さらに5時間攪拌した。二酸化マンガンを濾去し、溶媒を減圧溜去して、標題化合物の遊離体 0.20gを淡褐色粘稠油状物として得た。これを常法によりシュウ酸塩とした。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.04 (2H, br-d), 2.17-2.27 (4H, m), 2.40-2.44 (6H, m), 2.79 (2H, br-t), 2.91-2.95 (2H, m), 2.98-3.03 (2H, m), 3.19 (2H, br-q), 3.42 (2H, br-d), 3.50 (2H, s), 3.53 (4H, br-t), 4.47-4.55 (1H, m), 6.43 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, dd,  $J=0.8, 8.0\text{Hz}$ ), 7.13-7.18 (2H, m), 7.32-7.35 (2H, m), 7.42 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.45-7.47 (2H, m), 7.93 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

ESI-Mass ; 493 (MH $^+$ ).

#### 実施例314 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(ピリジン-4-イル)メチルカルバモイルメチルインドールの合成

実施例146で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン (0.21g) をN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解した。この溶液に1,1-カルボニルジイミダゾール (0.11g) を加え、窒素雰囲気下、室温で15時間攪拌した。ここに4-アミノメチルピリジン (283ml) を加え、さらに6時間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、淡褐色粘稠の油状物 0.20gを得た。

この残渣をクロロホルム (30ml) に溶解し、二酸化マンガン (0.37g) を加えて、50℃で一晩攪拌した。さらに二酸化マンガン (0.18g) を追加して、3時間攪拌した。二酸化マンガンを濾去し、溶媒を減圧溜去して、標題化合物を淡黄色非晶質として 0.16g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.07-2.16 (4H, m), 2.24-2.31 (2H, m), 2.64-2.68 (2H, m), 2.81-2.85 (2H, m), 3.18 (2H, br-d), 3.81 (2H, s), 4.19-4.27 (1H, m), 4.39 (2H, d, J=6.0Hz), 5.89 (1H, t, J=6.0Hz), 6.53 (1H, d, J=3.2Hz), 6.97-7.01 (3H, m), 7.06 (2H, d, J=5.8Hz), 7.17-7.20 (2H, m), 7.27 (1H, d, J=3.2Hz), 7.29 (1H, s), 7.63 (1H, d, J=8.0Hz), 8.48 (2H, d, J=5.8Hz).

ESI-Mass ; 471 (MH<sup>+</sup>).

実施例315 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]カルバモイルメチルインドール・シュウ酸塩の合成

実施例146で得た 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン (0.23g) を N,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解した。この溶液に 1,1-カルボニルジイミダゾール (0.11g) を加え、窒素雰囲気下、室温で15分間攪拌した。ここに 2-(2-アミノエチル)ピリジン (352ml) を加え、さらに6時間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去して、淡褐色粘稠の油状物 0.23g を得た。

この残渣をクロロホルム (30ml) に溶解した。ここに二酸化マンガン (0.42g) を加え、50℃で一晩攪拌した。さらに二酸化マンガン (0.21g) を追加して、7.5時間攪拌した。二酸化マンガンを濾去し、溶媒



を減圧溜去して、標題化合物の遊離体を淡褐色粘稠油状物として 0.23g得た。これを常法によりシュウ酸塩として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.08 (2H, br-d), 2.23-2.34 (2H, m), 2.06 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.93-3.00 (4H, m), 3.11-3.15 (2H, m), 3.41 (2H, br-q), 3.48 (2H, s), 3.52 (2H, br-d), 4.54-4.62 (1H, m), 6.44 (1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ), 6.91 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.15-7.20 (4H, m), 7.33-7.36 (2H, m), 7.42 (1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ), 7.44-7.46 (2H, m), 7.61 (1H, dt,  $J=2.0, 8.6\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.44 (1H, br-d).

ESI-Mass ; 485 (MH $^+$ ).

実施例316 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メチルカルバモイルメチルインドールの合成

実施例146で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン (0.29g) をN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解した。この溶液に1,1-カルボニルジイミダゾール (0.15g) を加え、窒素雰囲気下、室温で15分間攪拌した。ここに40%メチルアミン水溶液 (662ml) を加え、一晩攪拌した。溶媒を減圧溜去し、残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去して、淡褐色結晶 0.22gを得た。

この結晶をクロロホルム (30ml) に溶解した。ここに二酸化マンガンを (0.49g) を加え、50℃で一晩攪拌した。さらに二酸化マンガンを (0.24g) を追加して、2時間攪拌した。次いで再度二酸化マンガンを (0.19g) を追加し、さらに2時間攪拌した。二酸化マンガンを濾去し、溶媒を減圧溜去した。残渣をクロロホルム/n-ヘキサンから再結晶して、標題化合物 0.18gを淡褐色粉末として得た。

融点 ; 149.4-150.5℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.05-2.13 (4H, m), 2.25-2.31 (2H, m), 2.64-2.68 (2H, m), 2.73 (3H, d, J=4.8Hz), 2.81-2.85 (2H, m), 3.18 (2H, br-d), 3.72 (2H, s), 4.20-4.28 (1H, m), 5.40 (1H, br-s), 6.53 (1H, d, J=3.2Hz), 6.95-7.01 (3H, m), 7.17-7.20 (2H, m), 7.26-7.27 (2H, m), 7.61 (1H, d, J=7.6Hz).

ESI-Mass ; 394 (MH<sup>+</sup>).

実施例317 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-メトキシピリジン-5-イルカルボニル)インドール・シュウ酸塩の合成

実施例189で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[(2-メトキシピリジン-5-イル)ヒドロキシメチル]インドリン (0.16g) をクロロホルム (30ml) に溶かした。ここに二酸化マンガンを (0.30g) を加え、50℃で一晩攪拌した。二酸化マンガンを濾去し、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン系) で精製して、標題化合物の遊離体 0.07g を淡褐色粘稠油状物として得た。これを常法に従ってシュウ酸塩とした。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 2.04-2.11 (2H, m), 2.16-2.25 (2H, m), 2.75 (2H, br-t), 2.89-2.97 (4H, m), 3.98 (3H, s), 4.68-4.76 (1H, m), 6.65 (1H, d, J=3.2Hz), 7.00 (1H, d, J=8.8Hz), 7.15 (2H, br-t), 7.31-7.34 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=8.4Hz), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 7.80 (1H, d, J=3.2Hz), 8.07 (1H, s), 8.11 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.60 (1H, d, J=2.4Hz).

ESI-Mass ; 458 (MH<sup>+</sup>).

実施例318 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[(2-メトキシピリジン-5-イル)ヒドロキシメチル]インドール・シュ

### ウ酸塩の合成

実施例317で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-メトキシピリジン-5-イルカルボニル)インドール(0.07g)をメタノール(10ml)に溶解した。ここに水素化ホウ素ナトリウムを少量ずつ加えた。薄層クロマトグラフィーで原料の消失を確認し、溶媒を減圧溜去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、無色粘稠の油状物として標題化合物の遊離体 0.11gを得た。これを常法に従ってシュウ酸塩とした。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  (ppm) 2.03-2.08 (2H, m), 2.13-2.21 (2H, m), 2.75-3.00 (6H, m), 3.40 (2H, br-d), 3.80 (2H, s), 4.52-4.60 (1H, m), 6.42 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.72 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.16 (2H, br-t), 7.32-7.35 (2H, m), 7.44-7.46 (2H, m), 7.62 (1H, dd,  $J=2.2, 8.6\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, s), 8.19 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

ESI-Mass : 460 (MH $^+$ ).

### 実施例319 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシプロピル)インドール・シュウ酸塩の合成

実施例130で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミルインドリン(0.10g)をテトラヒドロフラン(5ml)に溶かし、氷冷下攪拌した。この溶液に 1.0Mエチルマグネシウムブロミド/テトラヒドロフラン溶液(0.5ml)を加えて25分間攪拌した。ここに 1.0Mエチルマグネシウムブロミド/テトラヒドロフラン溶液(0.5ml)を追加し、さらに15分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、水、酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、

淡褐色粘稠の油状物として標題化合物の遊離体 0.10gを得た。これを常法に従ってシュウ酸塩とした。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 0.85 (3H, t, J=7.4Hz), 1.62-1.75 (2H, m), 2.08 (2H, br-d), 2.19-2.29 (2H, m), 2.93-2.99 (4H, m), 3.08-3.12 (2H, m), 3.49 (2H, br-d), 4.54 (1H, t, J=6.4Hz), 4.59-4.65 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=3.0Hz), 7.00 (1H, d, J=8.0Hz), 7.17 (2H, br-t), 7.33-7.36 (2H, m), 7.41 (1H, d, J=3.0Hz), 7.47 (1H, d, J=8.0Hz), 7.49 (1H, s).

ESI-Mass ; 381 (MH<sup>+</sup>).

実施例320 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)インドリンの合成

実施例139で得た、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)インドリン (0.1g) と活性二酸化マンガン (0.5g) から、実施例288と同様に処理して、淡黄色油状の標題化合物 (0.07g) を得た。(収率 ; 70.3%)

これを常法に従ってシュウ酸塩とした。

シュウ酸塩 :

融点 ; 97-99℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.49 (6H, s), 2.04-2.15 (2H, m), 2.16-2.30 (2H, m), 2.92-3.06 (4H, m), 3.08-3.19 (2H, m), 3.47-3.56 (2H, m), 4.58-4.68 (1H, m), 6.42 (1H, d, J=3.2Hz), 7.13 (1H, dd, J=8.4, 1.2Hz), 7.13-7.21 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.40 (1H, d, J=3.2Hz), 7.50 (1H, d, J=8.4Hz), 7.63 (2H, br-s).

FAB-Mass ; 381 (MH<sup>+</sup>).

実施例321 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-ヒドロキシプロピル)インドールの合成

実施例130で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミルインドール(0.20g)のテトラヒドロフラン(2ml)溶液を、トリエチルホスホノ酢酸エステル(0.14g)を水素化ナトリウム(0.03g)のテトラヒドロフラン(5ml)懸濁液に添加して調製した溶液中に、室温で滴下した。1時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液(10ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣をエタノール(10ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(0.05g)の存在下、常温、常圧で水素添加した。2時間後、反応液を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(3ml)溶液に溶解し、水素化リチウムアルミニウム(0.03g)のテトラヒドロフラン(5ml)懸濁液中に滴下した。反応液を1時間室温で攪拌した後、反応液に水(0.03ml)、5N水酸化ナトリウム(0.09ml)、水(0.03ml)の順で加えた。析出した沈殿物を濾去し、酢酸エチルで洗浄後、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール系)で精製し、淡黄色粉末の標題化合物(0.05g)を得た。(収率; 23%)

融点; 131-133℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm) 1.90-2.05(4H, m), 2.20-2.29(2H, m), 2.55-2.62(2H, m), 2.74-2.81(2H, m), 2.81(3H, s), 3.06-3.13(2H, m), 4.25(2H, d, J=6.4Hz), 4.26-4.38(1H, m), 6.42(1H, d, J=3.2Hz), 7.02(1H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 7.08-7.14(2H, m), 7.27-7.33(2H, m), 7.47-7.53(3H, m).

ESI-Mass; 381(MH<sup>+</sup>).

実施例322 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メタンスルホンアミドメチルインドールの合成

322-1) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミルインドール

実施例130で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミルインドリン(3.60g)と活性二酸化マンガ(15.0g)のクロロホルム(100ml)懸濁液を、激しく攪拌しながら、6時間加熱還流した。反応液をセライトを通して濾過し、残渣をクロロホルムで洗浄後、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンで結晶化させて、黄色粉末状の標題化合物(2.45g)を得た。(収率; 68.4%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2.09-2.42 (6H, m), 2.67-2.75 (2H, m), 2.83-2.91 (2H, m), 3.19-3.28 (2H, br-d), 4.35-4.45 (1H, m), 6.61 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.95-7.05 (2H, m), 7.16-7.23 (2H, m), 7.48 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, dd,  $J=8.0, 1.2\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, s), 10.07 (1H, s).

322-2) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシイミノメチルインドール

1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミルインドール(3.78g)、ヒドロキシルアミン・塩酸塩(0.90g)、無水酢酸ナトリウム(1.06g)を、エタノール(60ml)中にて室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチル(150ml)と1N水酸化ナトリウム水溶液(30ml)に分配した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をエーテル/ヘキサンで結晶化し、濾取後、ヘキサンで洗浄し、乾燥して淡黄色粉末の標題化合物(3.60g)を得た。(収率; 91.3%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2.03-3.7 (6H, m), 2.61-2.74 (2H, m), 2.81-2.91 (2H, m), 3.15-3.27 (2H, m), 4.20-4.32 (1H, m), 6.51 (0.5H, d,

J=3.2Hz), 6.68 (0.5H, d, J=3.2Hz), 6.95-7.02 (2H, m), 7.14-7.22 (2H, m), 7.31 (0.5H, d, J=3.2Hz), 7.32 (0.5H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 7.38 (0.5H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 7.45 (0.5H, d, J=3.2Hz), 7.58-7.63 (1H, m), 7.66 (0.5H, d, J=8.0Hz), 7.74 (0.5H, br-s), 8.32 (0.5H, s).

322-3) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドール

水素化アルミニウムリチウム (1.0g) のテトラヒドロフラン (100ml) 懸濁液に、氷冷撹拌下、1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシイミノメチルインドール (3.60g) のテトラヒドロフラン (50ml) 溶液を室温で滴下した後、3時間加熱還流した。氷水冷却下、反応液に水 (1ml)、次いで5N-水酸化ナトリウム水溶液 (3ml)、更に水 (1ml) を注意深く滴下し、激しく撹拌した。析出した沈殿を濾去後、濾液を減圧濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、淡黄色粉末の標題化合物 (2.56g) を得た。(収率; 73.9%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.86-2.18 (4H, m), 2.22-2.32 (2H, m), 2.61-2.70 (2H, m), 2.78-2.87 (2H, m), 3.10-3.18 (2H, m), 4.05 (2H, d, J=4.2Hz), 4.20-4.28 (1H, m), 6.46 (1H, d, J=3.2Hz), 6.95-7.03 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 7.14-7.19 (2H, m), 7.21 (1H, d, J=3.2Hz), 7.50-7.53 (1H, m), 7.53 (1H, d, J=8.4Hz).

322-4) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メタンスルホンアミドメチルインドール

前実施例で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドリン (0.12g) とトリエチルアミン (0.5g) の酢酸エチル (15ml) 溶液に、氷冷下、メタンスルホンクロリド (0.08g)

1)を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液(2ml)と水(15ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をエーテル／ヘキサンで結晶化し、濾取後、ヘキサンで洗浄し、乾燥して白色粉末の標題化合物(0.11g)を得た。(収率；75%)

融点； 121-122℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)； δ(ppm) 1.90-2.05(4H, m)、2.20-2.29(2H, m)、2.55-2.62(2H, m)、2.74-2.81(2H, m)、2.81(3H, s)、3.06-3.13(2H, m)、4.25(2H, d, J=6.4Hz)、4.26-4.38(1H, m)、6.42(1H, d, J=3.2Hz)、7.02(1H, dd, J=8.0, 1.2Hz)、7.08-7.14(2H, m)、7.27-7.33(2H, m)、7.47-7.53(3H, m)。

ESI-Mass； 430 (MH<sup>+</sup>)。

実施例323 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-イソプロピルスルホンアミドメチルインドールの合成

1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドリン(0.20g)、トリエチルアミン(0.3ml)とイソプロピルスルホンクロリド(0.1 ml)から実施例322-4)と同様にして白色粉末の標題化合物(0.06g)を得た。(収率； 23%)

融点； 90-92℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)； δ(ppm) 1.38(6H, d, J=7.2Hz)、2.05-2.18(4H, m)、2.22-2.36(2H, m)、2.60-2.75(2H, m)、2.79-2.90(2H, m)、3.05-3.25(3H, m)、4.20-4.35(1H, m)、4.35-4.50(3H, m)、6.52(1H, d, J=3.2Hz)、6.99(2H, t, J=8.8Hz)、7.05(1H, d, J=8.0Hz)、7.19(2H, dd, J=5.4, 8.8 Hz)、7.27(1H, d, J=3.2Hz)、7.38(1H, s)、7.60(1H, d, J=8.0Hz)。



MS m/e ; 458 (MH<sup>+</sup>).

実施例324 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6--  
n-プロピルスルホンアミドメチルインドールの合成

1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドリン (0.25g)、トリエチルアミン (0.4ml) と n-プロピルスルホンクロリド (0.3 ml) から実施例322-4) と同様にして、ベージュ粉末の標題化合物 (0.17g) を得た。(収率 ; 53%)

融点 ; 80-81℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.99 (3H, t, J=7.4Hz), 1.76-1.88 (2H, m), 2.02-2.20 (4H, m), 2.34-2.37 (2H, m), 2.60-2.74 (2H, m), 2.76-3.00 (4H, m), 3.12-3.28 (2H, m), 4.20-4.34 (1H, m), 4.43 (2H, d, J=5.6Hz), 4.48 (1H, br-s), 6.52 (1H, d, J=3.2Hz), 6.99 (2H, t, J=8.4Hz), 7.05 (1H, d, J=8.0Hz), 7.19 (2H, dd, J=5.8, 8.4Hz), 7.28 (1H, d, J=3.2Hz), 7.38 (1H, s), 7.61 (1H, d, J=8.0Hz).

MS m/e ; 458 (MH<sup>+</sup>).

実施例325 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-クロロプロピル)スルホンアミドメチルインドールの合成

1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドリン (0.25g)、トリエチルアミン (0.4ml) と 3-クロロプロピルスルホンクロリド (0.1 ml) から実施例322-4) と同様にして白色粉末の標題化合物 (0.25g) を得た。(収率 ; 71%)

融点 ; 143-145℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.06-2.16 (4H, m), 2.19-2.36 (4H, m), 2.63-2.72 (2H, m), 2.79-2.88 (2H, m), 3.09 (2H, t, J=7.4Hz), 3.15-3.24 (2H, m), 3.59 (2H, t, J=6.4Hz), 4.20-4.34 (1H, m), 4.44 (2H, d, J=5.6Hz)

z), 4.56 (1H, br-s), 6.52 (1H, d, J=3.2Hz), 6.99 (2H, t, J=8.4Hz), 7.05 (1H, d, J=8.4Hz), 7.19 (2H, dd, J=5.6, 8.4Hz), 7.28 (1H, d, J=3.2Hz), 7.38 (1H, s), 7.62 (1H, d, J=8.4Hz).

MS m/e; 492, 494 (MH<sup>+</sup>).

**実施例326** 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1,3-プロパンスルタム-2-イル)メチルインドールの合成

前実施例325で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-クロロプロピル)スルホンアミドメチルインドール(144mg)を、N,N-ジメチルホルムアミド(4ml)に溶解し、水素化ナトリウム(40mg, 60-70%油性)を室温に加え、20分間攪拌した。水を加え、酢酸エチル抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標題化合物(110mg)を無色アモルファスとして得た。(収率83%)

このアモルファスをエタノール(5ml)に溶解し、シュウ酸(20mg)をエタノール(1ml)に溶解して加えた。析出した塩を酢酸エチルを加えて粉末化し、ろ別して、標題化合物のシュウ酸塩(82mg)を白色粉末として得た。

シュウ酸塩:

融点; 171-172°C

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2.10-2.38 (4H, m), 2.22-2.36 (4H, m), 2.62-2.72 (2H, m), 2.78-2.88 (2H, m), 3.06-3.28 (6H, m), 4.20-4.38 (1H, m), 4.30 (2H, s), 6.52 (1H, d, J=3.2Hz), 6.99 (2H, t, J=8.4Hz), 7.07 (1H, d, J=8.0Hz), 7.19 (2H, dd, J=5.6 and 8.4Hz), 7.27 (1H, d, J=3.2Hz), 7.37 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=8.0Hz).

MS m/e ; 456 (MH<sup>+</sup>).

実施例327 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロピオニルアミノメチルインドールの合成

実施例156で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロピオニルアミノメチルインドリン (0.16g) と活性二酸化マンガ (0.8g) から、実施例288と同様に処理して、白色粉末状の標題化合物 (0.12g) を得た。(収率 ; 75.3 %)

融点 ; 141-142℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.18 (3H, t, J=7.2Hz), 2.06-2.15 (2H, m), 2.51 (2H, q, J=7.2Hz), 2.28-2.50 (2H, m), 2.64-2.98 (4H, m), 3.16-3.35 (2H, m), 4.22-4.34 (1H, m), 4.56 (2H, d, J=6Hz), 6.51 (1H, d, J=3.2Hz), 6.96-7.05 (2H, m), 7.16-7.23 (2H, m), 7.24 (1H, d, J=3.2Hz), 7.36 (1H, br-s), 7.58 (1H, d, J=8.0Hz).

ESI-Mass ; 408 (MH<sup>+</sup>).

実施例328 3-クロロ-1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドールの合成

実施例で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドール (0.1g) を、ベンゼン (10ml) 中、1-クロロコハク酸イミド (0.04g) と80℃で1時間反応させた。反応液を酢酸エチル (20ml) で希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をエーテル/ヘキサンで結晶化、濾取、ヘキサンで洗浄、乾燥して白色粉末の標題化合物 (0.04g) を得た。(収率 ; 36.8%)

融点 ; 101-102℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.95-2.15 (4H, m), 2.03 (3H, s), 2.

2.0-2.50 (2H, m), 2.72-3.00 (4H, m), 3.28-3.40 (2H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.54 (2H, d, J=6.4Hz), 6.95-7.04 (2H, m), 7.10 (1H, d, J=8.0Hz), 7.17-7.24 (3H, m), 7.35 (1H, s), 7.55 (1H, d, J=8.0Hz).

ESI-Mass ; 428 (MH+).

実施例 329 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(4-ヒドロキシブチロイルアミドメチル)インドール・シュウ酸塩の合成

文献 (Tetrahedron, 45 (24), 7783-7794, 1989.) に従って合成した4-アセトキシ酪酸 (0.07g) と、1,1'-カルボニルジイミダゾール (0.08g) をクロロホルム (5ml) 中で反応させ、そこに実施例 322-3) で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドール (0.13g) を添加し、室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に5N-水酸化ナトリウム水溶液 (2ml) およびメタノール (10ml) を加え、50℃で1時間反応させた。溶媒を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール系) で精製した。この淡黄色油状物を常法に従ってシュウ酸塩とし、標題化合物のシュウ酸塩 (0.04g) を淡褐色アモルファスとして得た。

(収率 ; 20.5%)

シュウ酸塩 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.68 (2H, m), 2.08-2.34 (4H, m), 2.18 (2H, t, J=7.6Hz), 2.96-3.29 (6H, m), 3.39 (2H, t, J=6.8Hz), 3.56-3.66 (2H, m), 4.36 (2H, d, J=5.2Hz), 4.58-4.70 (1H, m), 6.46 (1H, d, J=3.6Hz), 6.96 (1H, d, J=8.0Hz), 7.15-7.23 (2H, m), 7.32-7.46 (3H, m), 7.50 (1H, d, J=8.0Hz), 8.26-8.33 (1H, m).

ESI-Mass ; 438 (MH+).

実施例330 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシエトキシインドールの合成

実施例121で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシエトキシインドリン(25.2mg)を、クロロホルム(5ml)に溶解した。この溶液に活性二酸化マンガンを加えた。懸濁液を室温で22時間攪拌した後、セライトを通してろ過し、クロロホルムで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して、標題化合物12.0mgを白色個体として得た。(収率; 48%)  
<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 2.05-2.13(4H, m), 2.22-2.30(2H, m), 2.64(2H, t, J=7.5Hz), 2.83(2H, t, J=7.5Hz), 3.18(2H, br-d, J=12.1Hz), 4.00(2H, t, J=4.6Hz), 4.09-4.17(1H, m), 4.17(2H, t, J=4.6Hz), 6.46(1H, d, J=3.3Hz), 6.80(1H, dd, J=8.6, 2.2Hz), 6.88(1H, d, J=2.2Hz), 6.99(2H, t, J=8.4Hz), 7.15(1H, d, J=3.3Hz), 7.18(2H, dd, J=8.4, 5.5Hz), 7.51(1H, d, J=8.6Hz).

融点; 118-119℃

Mass; FAB+ 383 (M+H)+.

実施例331 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メタンスルホニルインドールの合成

実施例128で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メタンスルホニルインドリン(19.2mg)を、クロロホルム(5ml)に溶解した。この溶液に活性二酸化マンガンを加えた。懸濁液を室温で22時間攪拌し、さらに60℃で22時間攪拌した。反応が完結した後、反応液をセライトを通してろ過し、クロロホルムで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して、標題化合物5.0mgを白色個体として得た。(収率; 26%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.06-2.24 (4H, m), 2.32 (2H, td,  $J=11.6, 2.0\text{Hz}$ ), 2.66 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.83 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.19 (2H, br-d,  $J=9.9\text{Hz}$ ), 4.33-4.42 (1H, m), 6.64 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 6.99 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.19 (2H, dd,  $J=8.8, 5.5\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J=7.3, 1.1\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, br-s).

融点 ; 133-135°C

Mass ; FAB+ 401 (M+H)+.

### 実施例332 1-[1-(2,6-ジフルオロ-3-ピリジルエチル)ピペリジン-4-イル]インドールの合成

実施例57で得た1-[1-(2,6-ジフルオロ-3-ピリジルエチル)ピペリジン-4-イル]インドリン (30.5mg) を、クロロホルム (5ml) に溶解した。この溶液に活性二酸化マンガン (185mg) を加えた。懸濁液を室温で2時間攪拌した後、セライトを通してろ過し、クロロホルムで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、油状物質として標題化合物 27.4mgを得た。

(収率 ; 90%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.00-2.15 (4H, m), 2.28 (2H, td,  $J=11.7, 3.1\text{Hz}$ ), 2.66 (2H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 2.85 (2H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 3.14 (2H, br-d,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 4.24-4.30 (1H, m), 6.52 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, dd,  $J=8.1, 2.7\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 7.37 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=7.9, 5.3\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, d,  $J=17.2, 8.1\text{Hz}$ ).

Mass ; FAB+ 341 (M+H)+.

### 実施例333 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-フルオロインドールの合成

実施例103で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]

-6-フルオロインドリン (28.8mg) を、クロロホルム (5ml) に溶解した。この溶液に活性二酸化マンガン (160mg) を加えた。懸濁液を室温で22時間攪拌した後、セライトを通してろ過し、クロロホルムで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、油状物質として標題化合物 20.1mg を得た。

(収率 ; 70%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.04-2.15 (4H, m), 2.26 (2H, td,  $J=11.4, 3.3\text{Hz}$ ), 2.65 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 2.82 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 3.18 (2H, br-d,  $J=11.4\text{Hz}$ ), 4.08-4.17 (1H, m), 6.50 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, td,  $J=8.8, 1.6\text{Hz}$ ), 6.99 (2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.03 (2H, dd,  $J=10.4, 1.6\text{Hz}$ ), 7.18 (2H, dd,  $J=8.6, 5.5\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=8.8, 5.3\text{Hz}$ ).

Mass ; FAB : 340 (M+H) $^+$ .

#### 実施例334 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]チアゾロ [5, 4-f] インドールの合成

実施例234で得た 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]チアゾロ [5, 4-f] インドリン (23.7mg) を、クロロホルム (5ml) に溶解した。この溶液に活性二酸化マンガン (130mg) を加えた。懸濁液を室温で22時間攪拌した後、反応液をセライトを通してろ過し、クロロホルムで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して、標題化合物 12.6mg を淡黄色固体として得た。(収率 ; 53%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.07-2.18 (4H, m), 2.24-2.35 (2H, m), 2.66 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.83 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.21 (2H, br-d,  $J=12.1\text{Hz}$ ), 4.36 (1H, tt,  $J=11.7, 4.4\text{Hz}$ ), 6.60 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.00 (2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.19 (2H, dd,  $J=8.6, 5.5\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 8.13 (2H, s).

8.92 (1H, s).

融点 ; 152-154℃

Mass ; FAB+ 380 (M+H) +.

実施例335 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(N-メチルメタンスルホニルアミノ)インドールの合成

実施例120で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(N-メチルメタンスルホニルアミノ)インドリン(34.6mg)を、クロロホルム(5ml)に溶解した。この溶液に活性二酸化マンガンを(190mg)を加えた。懸濁液を室温で22時間攪拌した後、セライトを通してろ過し、クロロホルムで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して、標題化合物 24.7mgを白色個体として得た。

(収率 ; 72%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.01-2.17 (4H, m), 2.28 (2H, td, J=11.7, 3.3Hz), 2.65 (2H, t, J=8.2Hz), 2.83 (2H, t, J=8.2Hz), 2.88 (3H, s), 3.17 (2H, br-d, J=12.1Hz), 3.39 (3H, s), 4.25 (1H, tt, J=11.2, 5.2Hz), 6.52 (1H, d, J=3.3Hz), 6.99 (2H, t, J=8.6Hz), 7.04 (1H, dd, J=8.4, 1.8Hz), 7.19 (2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 7.30 (1H, d, J=3.3Hz), 7.47 (1H, d, J=1.8Hz), 7.61 (1H, d, J=8.4Hz).

融点 ; 192-194℃

Mass ; FAB+430 (M+H) +.

実施例336 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メタンスルホニルオキシインドールの合成

実施例122で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メタンスルホニルオキシインドリン(53.4mg)を、クロロホルム(5ml)に溶解した。この溶液に活性二酸化マンガンを(300mg)を加えた。



懸濁液を室温で22時間攪拌した後、反応液をセライトを通してろ過し、クロロホルムで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、酢酸エチル／ヘキサンから結晶化して、標題化合物40.0mgを白色個体として得た。

(収率 ; 75%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.87-2.01 (4H, m), 2.22 (2H, br-t, J=10.6Hz), 2.55 (2H, t, J=7.9Hz), 2.75 (2H, t, J=7.9Hz), 3.06 (2H, br-d, J=11.2Hz), 3.34 (3H, s), 4.32-4.41 (1H, m), 6.50 (1H, d, J=2.6Hz), 6.98 (1H, dd, J=8.4, 1.5Hz), 7.09 (2H, t, J=9.0Hz), 7.27 (2H, dd, J=9.0, 5.7Hz), 7.57 (1H, d, J=1.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.4Hz), 7.60 (1H, d, J=2.6Hz).

融点 ; 213-215℃

Mass ; FAB+ 417 (M+H) +.

#### 実施例337 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルバモイルインドールの合成

実施例125で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルバモイルインドリン(14.1mg)を、クロロホルム(5ml)に溶解した。この溶液に活性二酸化マンガ(80mg)を加えた。懸濁液を室温で22時間攪拌した後、セライトを通してろ過し、クロロホルムで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、酢酸エチル／ヘキサンから結晶化して、標題化合物 5.0mgを白色個体として得た。(収率 ; 36%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.05-2.14 (4H, m), 2.22-2.31 (2H, m), 2.62-2.67 (2H, m), 2.78-2.84 (2H, m), 3.18 (2H, br-d, J=10.3Hz), 4.35-4.44 (1H, m), 6.57 (1H, d, J=3.3Hz), 6.99 (2H, t, J=8.2Hz), 7.18 (2H, dd, J=8.2, 5.3Hz), 7.39 (1H, d, J=3.3Hz), 7.40 (1H, d, J=8.1Hz), 7.64 (1H, d, J=8.1Hz), 8.10 (1H, br-s).

融点 ; 238-240℃

Mass ; FAB+366 (M+H) +.

実施例338 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(N-メチルスルファモイルメチル)インドールの合成

実施例164で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(N-メチルスルファモイルメチル)インドリン (30.4mg) を、クロロホルム (5ml) に溶解した。この溶液に活性二酸化マンガン (165mg) を加えた。懸濁液を室温で22時間攪拌した後、反応液をセライトを通してろ過し、クロロホルムで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して、標題化合物 24mgを白色固体として得た。(収率 ; 79%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.99-2.04 (4H, m), 2.17-2.25 (2H, m), 2.54 (2H, d,  $J=4.8$ ), 2.55 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 2.76 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.08 (2H, br-d,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 4.25-4.35 (1H, m), 4.37 (2H, s), 6.43 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 6.83 (1H, q,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.09 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.27 (2H, dd,  $J=8.8, 5.7\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, s), 7.52 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ).

融点 ; 172-175°C

Mass ; FAB+ 430 (M+H) +.

実施例339 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドインドールの合成

実施例115で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドインドリン (32mg) を、クロロホルム (5ml) に溶解した。この溶液に活性二酸化マンガン (160mg) を加えた。懸濁液を室温で22時間攪拌した後、セライトを通してろ過し、クロロホルムで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して、

標題化合物 23mgを淡赤色個体として得た。(収率 ; 72%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.85-2.00 (4H, m), 2.02 (3H, s), 2.13-2.23 (2H, m), 2.55 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.75 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.08 (2H, br-d,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 4.07-4.18 (1H, m), 6.35 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.09 (2H, t,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.27 (2H, dd,  $J=9.0, 6.0\text{Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.92 (1H, s), 9.85 (1H, br-s).

融点 ; 195-196°C

Mass ;  $\text{FAB}+380 (\text{M}+\text{H})^+$ .

実施例340 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1,2-ジヒドロキシプロパン-3-イル)カルバモイルメチルインドール・シュウ酸塩の合成

実施例146で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン (0.17g) をN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解した。この溶液に1,1-カルボニルジイミダゾール (0.09g) を加え、窒素雰囲気下、室温で15分間攪拌した。ここに1-アミノ-2,3-プロパンジオール (0.40g) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解して加え、さらに7.5時間攪拌した。溶媒を減圧溜去した。残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、淡褐色粘稠の油状物 0.14gを得た。

この残渣をクロロホルム (30ml) に溶解した。ここに二酸化マンガンを (0.27g) を加え、50°Cで一晩攪拌した。さらに二酸化マンガンを (0.13g) を追加して、3時間攪拌した。二酸化マンガンを濾去し、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、標題化合物の遊離体 0.07gを淡

褐色非晶質として得た。これを常法に従ってシュウ酸塩とした。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.07 (2H, br d), 2.18-2.27 (2H, m), 2.84-3.06 (7H, m), 3.17-3.28 (3H, m), 3.45-3.53 (3H, m), 3.53 (2H, s), 4.50-4.58 (1H, m), 6.43 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.95 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.16 (2H, br-t), 7.32-7.36 (2H, m), 7.41-7.46 (3H, m), 7.99 (1H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ).

ESI-Mass ; 454 (MH $^+$ ).

実施例341 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(ピリジン-2-イル)メチルカルバモイルメチルインドール・シュウ酸塩の合成

実施例146で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン (0.21g) をN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解した。この溶液に1,1-カルボニルジイミダゾール (0.11g) を加え、窒素雰囲気下、室温で15分間攪拌した。ここに2-アミノメチルピリジン (287ml) を加え、さらに4時間攪拌した。溶媒を減圧溜去した。残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、淡褐色粘稠の油状物 0.20gを得た。

この残渣をクロロホルム (30ml) に溶解した。ここに二酸化マンガンを (0.36g) を加え、50℃で一晩攪拌した。さらに二酸化マンガンを (0.18g) を追加して、6時間攪拌した。二酸化マンガンを濾去し、溶媒を減圧溜去して、標題化合物の遊離体を淡褐色粘稠油状物として 0.18g得た。これを常法により、シュウ酸塩とした。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.09 (2H, br-d), 2.25-2.34 (2H, m), 2.92-3.00 (4H, m), 3.09-3.17 (2H, m), 3.52 (2H, br-d), 3.62 (2H, s), 4.37 (2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.54-4.64 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ), 7.01 (1

H, d, J=8.0Hz), 7.17 (2H, br-t), 7.22-7.25 (2H, m), 7.33-7.36 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=1.6Hz), 7.48 (1H, d, J=8.0Hz), 7.50 (1H, s), 7.68-7.72 (1H, m), 7.48 (1H, d, J=3.4Hz), 8.63 (1H, t, J=5.8Hz).

ESI-Mass; 471 (MH<sup>+</sup>).

実施例342 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メチルカルバモイルメチルインドールの合成

342-1) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシメチルインドリン

実施例348-3)で得た1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミルインドリン(6.85g)にメタノール(50ml)、テトラヒドロフラン(25ml)を加えて溶解し、氷冷下攪拌した。ここに水素化硼素ナトリウムを少量ずつ加えた。薄層クロマトグラフィーで原料の消失を確認し、溶媒を減圧溜去した。酢酸エチルと8N水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離した。水洗、飽和食塩水洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去して標題化合物 8.10g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.72-1.84 (4H, m), 2.13-2.19 (2H, m), 2.60-2.64 (2H, m), 2.84-2.88 (2H, m), 2.93 (2H, t, J=8.4Hz), 3.13 (2H, br-d), 3.42 (2H, t, J=8.4Hz), 3.38-3.46 (1H, m), 4.59 (2H, s), 6.44 (1H, s), 6.57 (1H, d, J=7.2Hz), 6.99-7.04 (2H, m), 7.04-7.08 (1H, m), 7.16-7.23 (2H, m).

342-2) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-クロメチルインドリン

上記1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシメチルインドリン(7.49g)に濃塩酸30mlを加え、80℃で一晩攪拌

した。氷冷下5N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、10%炭酸ナトリウム水溶液を加えてpH約10に調整後、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去して標題化合物 8.10gを淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.72-1.85 (4H, m), 2.14-2.21 (2H, m), 2.60-2.65 (2H, m), 2.84-2.89 (2H, m), 2.93 (2H, t, J=8.4Hz), 3.14 (2H, br-d), 3.37-3.44 (1H, m), 3.43 (2H, t, J=8.4Hz), 4.52 (2H, s), 6.40 (1H, d, J=1.2Hz), 6.59 (1H, dd, J=1.2, 7.4Hz), 6.99-7.04 (2H, m), 7.05-7.09 (1H, m), 7.16-7.24 (2H, m).

342-3) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-シアノメチルインドリン

上記1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-クロロメチルインドリン (6.51g) にジメチルスルホキシド (50ml) を加えて溶解し、シアン化ナトリウム (0.94g) を加え50℃で2時間攪拌した。氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。希食塩水で洗い、飽和食塩水洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン系) で精製して、標題化合物 4.95gを淡黄色粘稠油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.72-1.83 (4H, m), 2.14-2.21 (2H, m), 2.61 (2H, m), 2.84-2.88 (2H, m), 2.94 (2H, t, J=8.4Hz), 3.13 (2H, br-d), 3.35-3.44 (1H, m), 3.44 (2H, t, J=8.4Hz), 3.65 (2H, s), 6.30 (1H, s), 6.50 (1H, d, J=7.2Hz), 6.99-7.04 (2H, m), 7.05-7.09 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m).

342-4) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン

上記 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-シアノ  
メチルインドリン (6.51g) に水 (10ml)、濃硫酸 (10ml) を加えて溶解し、  
加熱還流した。反応液を氷冷し、8N水酸化ナトリウム水溶液で中和  
し 1N塩酸で pH6 に調整後、クロロホルムで抽出した。飽和食塩水洗浄  
後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去して、標題化合物  
0.93g を淡緑色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.91-1.95 (2H, m), 2.52 (2H, br-s),  
2.80 (2H, br-s), 2.90 (2H, t, J=8.4Hz), 3.13-3.17 (2H, m), 3.27-3.31 (2  
H, m), 3.40 (2H, t, J=8.4Hz), 3.54-3.73 (3H, m), 3.55 (2H, s), 6.39 (1H, s),  
6.55 (1H, d, J=7.6Hz), 6.97-7.13 (3H, m), 7.25-7.35 (2H, m).

ESI-Mass ; 383 (MH<sup>+</sup>).

342-5) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メチ  
ルカルバモイルメチルインドール

実施例 146 で得た 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]  
-6-カルボキシメチルインドリン (0.16g) を N,N-ジメチルホルムアミ  
ド (5ml) に溶解した。この溶液に 1,1-カルボニルジイミダゾール (0.  
08g) を加え、窒素雰囲気下、室温で 15 分間攪拌した。ここに 2N メチ  
ルアミン/テトラヒドロフラン溶液 (1.02ml) を加え、2 時間攪拌した。  
溶媒を減圧溜去した。残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離  
した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し  
た。溶媒を減圧溜去し、淡褐色結晶 0.09g を得た。

この結晶をクロロホルム (20ml) に溶解した。ここに二酸化マンガ  
ン (0.20g) を加え、50℃ で一晩攪拌した。さらに二酸化マンガ  
ン (0.20g) を追加し、7 時間攪拌した。二酸化マンガンを濾去し、溶媒を減  
圧溜去した。残渣をクロロホルム/n-ヘキサンから再結晶して、標

題化合物 0.06gを淡褐色粉末として得た。

融点 ; 136.5-137.4℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.08-2.13 (4H, m), 2.28-2.35 (2H, m), 2.67-2.71 (2H, m), 2.73 (3H, d, J=4.8Hz), 2.88-2.92 (2H, m), 3.20 (2H, br-d), 3.72 (2H, s), 4.21-4.28 (1H, m), 5.40 (1H, br-s), 6.53 (1H, d, J=3.2Hz), 6.96 (1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 7.01-7.06 (1H, m), 7.06-7.10 (1H, m), 7.18-7.24 (4H, m), 7.61 (1H, d, J=8.0Hz).

ESI-Mass ; 394 (MH<sup>+</sup>).

実施例343 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-アセチルピペリジン-4-イル)メチルカルバモイルメチルインドール・シュウ酸塩の合成

実施例146で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン (0.20g) をN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解した。この溶液に1,1-カルボニルジイミダゾール (0.10g) を加え、窒素雰囲気下、室温で15分間攪拌した。ここに1-アセチル-4-アミノメチルピペリジン (0.25g) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解して加え、さらに一晩攪拌した。溶媒を減圧溜去した。残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、淡褐色粘稠の油状物 0.20gを得た。

この残渣をクロロホルム (30ml) に溶解した。ここに二酸化マンガ (0.33g) を加え、50℃で一晩攪拌した。次いで二酸化マンガ (0.17g) を追加し、さらに6時間攪拌した。二酸化マンガを濾去し、溶媒を減圧溜去して、標題化合物 0.26gを淡黄色非晶質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.94-1.09 (2H, m), 1.55-1.83 (3H,



m), 2.04 (3H, s), 2.08-2.13 (4H, m), 2.25-2.31 (2H, m), 2.46 (1H, dt, J=2.4, 12.8Hz), 2.64-2.68 (2H, m), 2.81-2.85 (2H, m), 2.92-3.03 (2H, m), 3.11-3.20 (3H, m), 3.72 (2H, s), 3.75 (1H, br-d), 4.20-4.28 (1H, m), 4.55 (1H, br-d), 5.55 (1H, t, J=6.0Hz), 6.53 (1H, d, J=2.8Hz), 6.95-7.01 (3H, m), 7.17-7.20 (2H, m), 7.26-7.27 (2H, m), 7.62 (1H, d, J=8.0Hz).

ESI-Mass ; 519 (MH<sup>+</sup>).

**実施例344** 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-エチルカルバモイルメチルインドールの合成

実施例342-4)で得た1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン(0.16g)をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解した。この溶液に1,1-カルボニルジイミダゾール(0.08g)を加え、窒素雰囲気下、室温で15分間攪拌した。ここに2Nエチルアミン/テトラヒドロフラン溶液(1.06ml)を加え、2時間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去して、淡褐色結晶 0.11gを得た。

この結晶をクロロホルム(20ml)に溶解した。ここに二酸化マンガンを(0.23g)を加え、50℃で一晩攪拌した。次いで二酸化マンガンを(0.23g)を追加し、さらに7時間攪拌した。二酸化マンガンを濾去し、溶媒を減圧溜去した。残渣をクロロホルム/n-ヘキサンから再結晶して、標題化合物 0.07gを淡褐色粉末として得た。

融点 ; 147.0-148.6℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.02 (3H, t, J=7.4Hz), 2.08-2.13 (4H, m), 2.28-2.35 (2H, m), 2.67-2.71 (2H, m), 2.88-2.92 (2H, m), 3.19-3.26 (4H, m), 3.70 (2H, s), 4.21-4.29 (1H, m), 5.40 (1H, br-t), 6.53 (1H,

d, J=3.2Hz), 6.97 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 7.01-7.06 (1H, m), 7.06-7.10 (1H, m), 7.18-7.27 (4H, m), 7.61 (1H, d, J=8.0Hz).

ESI-Mass; 408 (MH<sup>+</sup>).

実施例345 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-エチルピペリジン-4-イル)メチルカルバモイルメチルインドール・シュウ酸塩の合成

345-1) 1-アセチル-4-アミノメチルピペリジン

4-アミノメチルピペリジン (10.00g) にベンゼン (70ml) を加えて溶解した。ここにベンズアルデヒド 9.30g を加え、ディーン・スターク管をつけ、3時間加熱還流した。溶媒を減圧溜去し、残渣にベンゼン 70ml を加えて溶解した。ここにトリエチルアミン (67ml)、無水酢酸 (9.1ml) を加え、窒素雰囲気下、室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧溜去した。

硫酸水素ナトリウム 1 水和物 (13.3g) を水 (80ml) に溶解し、ここに上記残渣を加えて、室温で2.5時間攪拌した。反応液をエーテルで洗浄した。水層を氷冷し、5N水酸化ナトリウム水溶液でpH=11とし、塩析下、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去して、標題化合物を褐色油状物として 12.81g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.04-1.19 (2H, m), 1.50-1.57 (1H, m), 1.74-1.84 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.54 (1H, dt, J=2.8, 12.8Hz), 2.62 (2H, d, J=6.8Hz), 3.04 (1H, dt, J=2.8, 12.8Hz), 3.80-3.86 (1H, m), 4.61-4.67 (1H, m).

345-2) 1-エチル-4-アミノメチルピペリジン

水素化アルミニウムリチウム (1.06g) をテトラヒドロフラン (70ml) に懸濁し、窒素雰囲気下、氷冷して攪拌した。ここに1-アセチル-4-

-アミノメチルピペリジン (4.14g) をテトラヒドロフラン (30ml) に溶解して加え、室温で10分間攪拌した。さらに、一晚加熱還流した。反応液を氷冷し、水 (1.06ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液 (1.06ml)、水 (3.18ml) を順に加えて攪拌した。酢酸エチルを加えて希釈し、不溶物を濾去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、標題化合物 3.15g を淡褐色油状物として得た。

345-3) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-エチルピペリジン-4-イル)メチルカルバモイルメチルインドール・シユウ酸塩

実施例146で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン (0.29g) をN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解した。この溶液に1,1-カルボニルジイミダゾール (0.15g) を加え、窒素雰囲気下、室温で15分間攪拌した。ここに1-エチル-4-アミノメチルピペリジン (0.32g) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解して加え、さらに3時間攪拌した。溶媒を減圧溜去した。残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、淡褐色粘稠の油状物 0.30g を得た。

この残渣をクロロホルム (30ml) に溶解した。ここに二酸化マンガ (0.51g) を加え、50℃で一晩攪拌した。さらに二酸化マンガ (0.51g) を追加して、13.5時間攪拌した。次いで二酸化マンガ (0.51g) を追加して、一晚攪拌した。二酸化マンガを濾去し、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、標題化合物の遊離体 0.26g を褐色粘

稠油状物として得た。これを常法に従ってシュウ酸塩とした。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.12 (3H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ) , 1.27-1.35 (2H, m) , 1.54-1.64 (1H, m) , 1.73 (2H, br-d) , 1.92-2.08 (4H, m) , 2.30 (2H, br-t) , 2.55 (2H, br-t) , 2.62-2.66 (2H, m) , 2.78-2.86 (4H, m) , 2.97 (2H, br-t) , 3.14 (2H, br-d) , 3.23 (2H, br-d) , 3.50 (2H, s) , 4.26-4.34 (1H, m) , 6.40 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ) , 6.93 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ) , 7.12 (2H, br-t) , 7.28-7.32 (2H, m) , 7.41-7.45 (2H, m) , 8.09 (1H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ) .

ESI-Mass ; 505 (MH $^+$ ) .

実施例346 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルメチルインドールの合成

実施例342-4)で得た1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン(0.20g)をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解した。この溶液に1,1-カルボニルジイミダゾール(0.10g)を加え、窒素雰囲気下、室温で15分間攪拌した。ここにエタノールアミン(161ml)を加え、一晩攪拌した。溶媒を減圧溜去した。残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、淡褐色結晶 0.14gを得た。

この結晶をクロロホルム(30ml)に溶解した。ここに二酸化マンガ(0.28g)を加え、50℃で一晩攪拌した。二酸化マンガを濾去し、溶媒を減圧溜去した。残渣を酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶して、標題化合物 0.07gを淡灰色粉末として得た。

融点 ; 127.7-128.6℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.08-2.21 (4H, m) , 2.31 (2H, br-t) , 2.68-2.71 (2H, m) , 2.88-2.92 (2H, m) , 3.21 (2H, br-d) , 3.37 (2H, dt,  $J=4.$

8, 4.8Hz), 3.67 (2H, t, J=4.8Hz), 3.74 (2H, s), 4.20-4.27 (1H, m), 5.90 (1H, br-s), 6.51 (1H, d, J=3.2Hz), 6.96-7.10 (3H, m), 7.18-7.26 (3H, m), 7.32 (1H, s), 7.61 (1H, d, J=8.0Hz).

ESI-Mass ; 424 (MH+).

**実施例347** 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1,3-ジオキソラン-2-イルメチル)カルバモイルメチルインドールの合成

実施例342-4)で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン (0.22g)をN,N-ジメチルホルムアミド (5ml)に溶解した。この溶液に1,1-カルボニルジイミダゾール (0.11g)を加え、窒素雰囲気下、室温で15分間攪拌した。ここに2-アミノメチル-1,3-ジオキソラン (0.12g)をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml)に溶解して加え、一晩攪拌した。溶媒を減圧溜去した。残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、淡褐色結晶 0.20gを得た。

この結晶をクロロホルム (20ml)に溶解した。ここに二酸化マンガン (0.38g)を加え、50℃で一晩攪拌した。さらに二酸化マンガン (0.38g)を追加して、10.5時間攪拌した。二酸化マンガンを濾去し、溶媒を減圧溜去した。残渣をクロロホルム/n-ヘキサンから再結晶して、標題化合物 0.15gを無色針状晶として得た。

融点 ; 173.8-174.6℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.05-2.12 (4H, m), 2.25-2.31 (2H, m), 2.64-2.68 (2H, m), 2.81-2.85 (2H, m), 3.18 (2H, br-d), 3.43 (2H, dd, J=3.6, 6.0Hz), 3.73 (2H, s), 3.75-3.79 (4H, m), 4.21-4.29 (1H, m), 4.90

(1H, t, J=3.6Hz), 5.67 (1H, t, J=6.0Hz), 6.51 (1H, d, J=3.2Hz), 6.96-7.01 (3H, m), 7.17-7.20 (2H, m), 7.25-7.28 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=8.0Hz).  
ESI-Mass; 466 (MH+).

実施例348 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドールの合成

348-1) 1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-オン

2-フルオロフェネチルアミン (25g)、炭酸カリウム (56.6g)、水 (400ml)、エタノール (800ml) の溶液にヨウ化N,N-ジメチル-4-オキソピペリジニウム (49.6g) の水溶液 (400ml) を加熱還流しながら滴下した。滴下終了後、反応液をさらに45分加熱還流した。エタノールを減圧留去し、残渣をクロロホルムで抽出、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し残渣を酢酸エチル/クロロホルム (1:1) 混合液に溶解し、シリカゲルを通して濾過した。濾液を減圧濃縮して、黄色油状の標題化合物 (31.2g) を得た。

(収率; 80.2%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2.46-2.55 (4H, m), 2.71-2.80 (2H, m), 2.80-2.93 (6H, m), 6.98-7.10 (2H, m), 7.16-7.25 (2H, m).

348-2) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ブロモインドリン

6-ブロモインドリン (9.0g)、1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-オン (11.0g)、酢酸 (12.5ml) の1,2-ジクロロエタン (140ml) 混合液に、トリアセトキシホウ素化水素ナトリウム (15.0g) を氷冷下加えた。この反応液を室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチル (400ml) で希釈し、8N水酸化ナトリウム水溶液 (70ml) を加えた。有機層を分離し、5N塩酸 (ml) で抽出後、8N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ

性とした。酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、淡黄色固体の標題化合物を得た (12.2g)。 (収率 ; 66.6%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.52-1.66 (4H, m), 2.10 (2H, dt, J=7.6, 2.8Hz), 2.48-2.53 (2H, m), 2.77 (2H, t, J=8.4Hz), 2.83 (2H, t, J=8.4Hz), 2.96-3.03 (2H, br-d), 3.37 (2H, t, J=8.4Hz), 3.34-3.43 (1H, m), 6.57 (1H, d, J=1.2Hz), 6.61 (1H, dd, J=7.6, 1.2Hz), 6.90 (1H, d, J=7.6Hz), 7.10-7.16 (2H, m), 7.21-7.28 (1H, m), 7.33 (1H, dt, J=7.6, 1.2Hz).

ESI-Mass ; 404 (MH<sup>+</sup>).

348-3) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミルインドリン

実施例348-2)で得た1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロモインドリン (12g) のテトラヒドロフラン (200ml) 溶液に、-78℃で1.6M-(n-ブチルリチウム)/ヘキサン溶液 (24ml) を10分間で滴下した。10分後、ジメチルホルムアミド (3.5ml) を加え、室温に昇温後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (100ml) および酢酸エチル (200ml) を加え、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/エタノール系) で精製して、黄色粉末結晶の標題化合物 (9.6g) を得た。 (収率 ; 91.5%)

融点 ; 86-87℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.56-1.71 (4H, m), 2.07-2.16 (2H, m), 2.48-2.56 (2H, m), 2.77 (2H, t, J=8.0Hz), 2.94-3.06 (4H, m), 3.39-3.50 (3H, m), 6.82 (1H, s), 7.10-7.17 (3H, m), 7.20-7.29 (2H, m), 7.31-7.37 (1H, m), 9.83 (1H, s).

ESI-Mass ; 353 (MH<sup>+</sup>).

348-4) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミルインドール

実施例348-3)で得た1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミルインドリン(2.50g)と活性二酸化マンガ(5.0g)のクロロホルム(100ml)懸濁液を激しく攪拌しながら、4時間加熱還流した。その後、1時間毎に活性二酸化マンガ(5.0g×1、2.5g×2)を反応混合物に加え、さらに2時間反応させた。反応液をセライトを通して濾過し、残渣をクロロホルムで洗浄後、濾液を減圧濃縮し、黄色粉末状の標題化合物(1.94g)を得た。(収率; 78.0%)

融点 : 128-129℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 2.09-2.42(6H, m)、2.67-2.75(2H, m)、2.83-2.91(2H, m)、3.19-3.28(2H, br-d)、4.35-4.45(1H, m)、6.61(1H, d, J=3.2Hz)、6.95-7.05(2H, m)、7.16-7.23(2H, m)、7.48(1H, d, J=3.2Hz)、7.62(1H, dd, J=8.0, 1.2Hz)、7.72(1H, d, J=8.0Hz)、7.98(1H, s)、10.07(1H, s).

Mass ; 351 (MH<sup>+</sup>).

348-5) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドール

実施例348-4)で得た1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミルインドール(1.94g)、ヒドロキシルアミン・塩酸塩(0.5g)、無水酢酸ナトリウム(0.55g)のメタノール(60ml)混合液を室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチル(150ml)と1N水酸化ナトリウム水溶液(30ml)に分配した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して象



牙色粉末の1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシミノメチルインドールを得た(1.96g)。(収率;96.8%)

水素化アルミニウムリチウム(0.4g)のテトラヒドロフラン(100ml)懸濁液に、氷冷撹拌下、1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシミノメチルインドール(1.95g)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液を室温で滴下した後、3時間加熱還流した。氷水冷却下、反応液に水(1ml)、次いで5N-水酸化ナトリウム水溶液(3ml)、更に水(1ml)を注意深く滴下し、激しく撹拌した。析出した沈殿を濾別し、沈殿をテトラヒドロフランで洗浄後、濾液を減圧濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、褐色ロウ状の標題化合物を得た(0.92g)。(収率;49.1%)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm) 1.80-2.04(4H, m), 2.22-2.30(2H, m), 2.56-2.62(2H, m), 2.79-2.85(2H, m), 3.06-3.13(2H, m), 3.80(2H, s), 4.27-4.38(1H, m), 6.38(1H, d, J=2.8Hz), 6.97(1H, br-d), 7.12-7.18(2H, m), 7.23-7.29(1H, m), 7.34-7.39(1H, m), 7.41-7.45(2H, m), 7.47(1H, br-s).

#### 実施例349 1-[1-(4-クロロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドールの合成

実施例285と同様にして、実施例98で得た1-[1-(4-クロロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドリン(120mg)、活性二酸化マンガン(480mg)およびクロロホルム(10ml)から、白色粉末結晶の標題化合物 95mgを得た。(収率;80%)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 2.03(3H, s), 2.04-2.16(4H, m), 2.24-2.40(2H, m), 2.64-2.76(2H, m), 2.81-2.95(2H, m), 3.12-3.29(2H, m), 4.23-4.33(1H, m), 4.55(2H, d, J=5.6Hz), 5.79(1H, br-s), 6.51(1H, d, J

=3.6Hz)、7.03 (1H, d, J=8.0Hz)、7.17 (2H, d, J=8.4Hz)、7.25 (1H, d, J=3.6Hz)、7.28 (2H, d, J=8.4Hz)、7.36 (1H, s)、7.59 (1H, d, J=8.0Hz)。

融点； 148-149℃

Mass； FAB+ 410 (M+H)。

実施例350 1-[1-(3-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドールの合成

実施例285と同様にして、実施例135で得た1-[1-(3-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドリン(130mg)、活性二酸化マンガ(520mg)およびクロロホルム(10ml)から、白色粉末結晶の標題化合物 110mgを得た。(収率；85%)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)； δ (ppm) 2.03 (3H, s)、2.04-2.16 (4H, m)、2.24-2.40 (2H, m)、2.60-2.78 (2H, m)、2.80-2.99 (2H, m)、3.11-3.33 (2H, m)、4.22-4.33 (1H, m)、4.55 (2H, d, J=5.2Hz)、5.78 (1H, br-s)、6.51 (1H, d, J=3.2Hz)、6.89-6.98 (2H, m)、7.00-7.11 (2H, m)、7.24-7.30 (2H, m)、7.36 (1H, s)、7.59 (1H, d, J=8.0Hz)。

融点； 134-135℃

Mass； FAB+ 394 (M+H)。

実施例351 1-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドールの合成

実施例285と同様にして、実施例97で得た1-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドリン(110mg)、活性二酸化マンガ(440mg)およびクロロホルム(10ml)から、淡黄色プリズム状晶の標題化合物 90mgを得た。(収率；82%)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)； δ (ppm) 2.03 (3H, s)、2.05-2.15 (4H, m)、2.25-2.35 (2H, m)、2.63-2.76 (2H, m)、2.79-2.90 (2H, m)、3.17-3.30 (2H, m)、

3.80 (3H, s)、4.22-4.31 (1H, m)、4.52 (2H, d, J=5.2Hz)、5.73 (1H, br-s)、6.51 (1H, d, J=3.6Hz)、6.86 (2H, d, J=8.4Hz)、7.03 (1H, d, J=8.0Hz)、7.16 (2H, d, J=8.4Hz)、7.25 (1H, d, J=3.6Hz)、7.36 (1H, s)、7.59 (1H, d, J=8.0Hz)。

融点； 101-102℃

Mass； FAB+ 406 (M+H)。

実施例352 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドールの合成

実施例285と同様にして、実施例134で得た1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドリン (110mg)、活性二酸化マンガン (440mg) およびクロロホルム (10ml) から、淡黄色針状結晶の標題化合物 90mgを得た。(収率；82%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)； δ (ppm) 2.03 (3H, s)、2.05-2.16 (4H, m)、2.31-2.43 (2H, m)、2.69-2.82 (2H, m)、2.86-2.99 (2H, m)、3.17-3.31 (2H, m)、4.23-4.35 (1H, m)、4.55 (2H, d, J=5.6Hz)、5.75 (1H, br-s)、6.51 (1H, d, J=3.6Hz)、6.99-7.13 (3H, m)、7.15-7.27 (3H, m)、7.37 (1H, s)、7.59 (1H, d, J=8.0Hz)。

融点； 101-102℃

Mass； FAB+ 394 (M+H)。

実施例353 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2,4-イミダゾリジンジオン-3-イル)メチルインドールの合成

実施例285と同様にして、実施例207で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2,4-イミダゾリジンジオン-3-イル)メチルインドリン (110mg)、活性二酸化マンガン (550mg) およびクロロホルム (10ml) から、淡黄色粉末結晶の標題化合物 80mgを得た。

(収率 ; 74%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.05-2.13 (4H, m), 2.26-2.36 (2H, m), 2.63-2.70 (2H, m), 2.80-2.87 (2H, m), 3.14-3.20 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.21-4.33 (1H, m), 4.79 (2H, s), 5.83 (1H, br-s), 6.49 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.96-7.03 (2H, m), 7.15-7.22 (3H, m), 7.25 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, s), 7.56 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

融点 ; 156-157°C

Mass ; FAB+ 435 (M+H).

実施例354 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-イソブチリルアミノメチルインドールの合成

実施例285と同様にして、実施例158で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-イソブチリルアミノメチルインドリン (110mg)、活性二酸化マンガン (550mg) およびクロロホルム (10ml) から、白色針状結晶の標題化合物 95mgを得た。(収率 ; 87%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.19 (6H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.06-2.15 (4H, m), 2.26-2.43 (2H, m), 2.38 (1H, septet,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.65-2.75 (2H, m), 2.81-2.91 (2H, m), 3.18-3.27 (2H, m), 4.22-4.31 (1H, m), 4.56 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.75 (1H, br-s), 6.51 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.96-7.05 (3H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 7.25 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, s), 7.59 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

融点 ; 97-98°C

Mass ; FAB+ 422 (M+H).

実施例355 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-イミダゾリドニル)メチルインドールの合成

実施例285と同様にして、実施例206で得た1-[1-(4-フルオロフェ

ネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-イミダゾリドニル)メチルインドリン(80mg)、活性二酸化マンガン(400mg)およびクロロホルム(10ml)から、淡黄色粉末結晶の標題化合物 32mgを得た。(収率; 48%)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 2.04-2.18(4H, m), 2.28-2.42(2H, m), 2.65-2.78(2H, m), 2.81-2.96(2H, m), 3.12-3.41(6H, m), 4.25-4.36(2H, m), 4.49(2H, s), 6.52(1H, d, J=3.2Hz), 6.99(1H, d, J=8.0Hz), 7.00-7.09(2H, m), 7.17-7.23(2H, m), 7.26(1H, d, J=3.2Hz), 7.33(1H, s), 7.58(1H, d, J=8.0Hz).

融点; 130-131℃

Mass; FAB+ 421(M+H).

実施例356 1-[1-[4-(4-フルオロフェニル)ブチル]ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドールの合成

実施例285と同様にして、実施例227で得た1-[1-[4-(4-フルオロフェニル)ブチル]ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドリン(110mg)、活性二酸化マンガン(550mg)およびクロロホルム(10ml)から、白色粉末結晶の標題化合物 56mgを得た。(収率; 51%)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 1.62-1.72(4H, m), 2.04(3H, s), 2.05-2.17(4H, m), 2.24-2.39(2H, m), 2.60-2.79(2H, m), 2.81-2.92(2H, m), 3.10-3.22(2H, m), 4.23-4.35(1H, m), 4.55(2H, d, J=5.6Hz), 5.83(1H, br-s), 6.50(1H, d, J=3.2Hz), 6.95-7.01(2H, m), 7.03(1H, d, J=8.0Hz), 7.12-7.17(2H, m), 7.23(1H, d, J=3.2Hz), 7.26(1H, s), 7.58(1H, d, J=8.0Hz).

融点; 59-60℃

Mass; FAB+ 422(M+H).

実施例357 1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]

-6-アセトアミドメチルインドールの合成

実施例285と同様にして、実施例224で得た1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドリン(100mg)、活性二酸化マンガ(500mg)およびクロロホルム(10ml)から、油状の標題化合物 83mgを得た。この油状物を酢酸エチルからシュウ酸(15mg)を用いて結晶化し、淡黄色プリズム状結晶の標題化合物のシュウ酸塩 46mgを得た。(収率; 42%)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm) 2.00-2.28(4H, m), 2.05(3H, s), 2.81-3.16(6H, m), 3.44-3.54(2H, m), 4.28(2H, d, J=5.2Hz), 4.52-4.63(1H, m), 6.47(1H, d, J=3.6Hz), 6.99-7.16(3H, m), 7.32-7.40(1H, m), 7.44(1H, d, J=3.6Hz), 7.51-7.58(2H, m), 8.23(1H, t, J=5.2Hz).

融点; 103-106℃

Mass; FAB+ 412(M+H).

実施例358 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-ピロリドン-1-イル)メチルインドールの合成

実施例285と同様にして、実施例202で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-ピロリドン-1-イル)メチルインドリン(80mg)、活性二酸化マンガ(400mg)およびクロロホルム(10ml)から油状の標題化合物 69mgを得た。この油状物を酢酸エチルからシュウ酸(13mg)を用いて結晶化し、白色粉末結晶の標題化合物のシュウ酸塩 54mgを得た。(収率; 61%)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm) 1.83-1.92(2H, m), 2.05-2.25(4H, m), 2.27(2H, t, J=8.0Hz), 2.89-3.24(6H, m), 3.20(2H, t, J=8.0Hz), 3.46-3.56(2H, m), 4.44(2H, s), 4.54-4.66(1H, m), 6.45(1H, d, J=2.8Hz), 6.89(1H, d, J=8.0Hz), 7.13-7.19(2H, m), 7.30-7.36(2H, m), 7.40-7.46

(2H, m), 7.50 (1H, d, J=8.0Hz).

融点 ; 179-180℃

Mass ; FAB+ 420 (M+H).

実施例359 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-N-メチルアセトアミドメチルインドールの合成

実施例285と同様にして、実施例163で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-N-メチルアセトアミドメチルインドリン(140mg)、活性二酸化マンガン(700mg)およびクロロホルム(10ml)から、油状の標題化合物 120mgを得た。この油状物を酢酸エチルからシュウ酸(24mg)を用いて結晶化し、淡赤色粉末結晶の標題化合物のシュウ酸塩 90mgを得た。(収率 ; 58%)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 2.05 (1.5H, s), 2.10 (1.5H, s), 2.05-2.26 (4H, m), 2.78 (1.5H, s), 2.87 (1.5H, s), 2.90-3.04 (4H, m), 3.09-3.18 (2H, m), 3.46-3.56 (2H, m), 4.52-4.66 (3H, m), 6.44 (0.5H, d, J=2.8Hz), 6.47 (0.5H, d, J=2.8Hz), 6.86-6.92 (1H, m), 7.13-7.20 (2H, m), 7.30-7.46 (4H, m), 7.48 (0.5H, d, J=8.0Hz), 7.53 (0.5H, d, J=8.0Hz).

融点 ; 148-149℃

Mass ; FAB+ 408 (M+H).

実施例360 1-[1-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドールの合成

実施例285と同様にして、実施例226で得た1-[1-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドリン(110mg)、活性二酸化マンガン(550mg)およびクロロホルム(10ml)から、油状の標題化合物 113mgを得た。この油状物をジエチルエーテルからシュウ酸(25mg)を用いて結晶化し、淡赤色アモルファス

状の標題化合物のシュウ酸塩 90mgを得た。(収率; 67%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm) 1.84 (3H, s), 1.87-1.97 (2H, m), 2.01-2.09 (2H, m), 2.14-2.26 (2H, m), 2.60-2.67 (2H, m), 2.86-2.99 (4H, m), 3.41-3.50 (2H, m), 4.32 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.53-4.61 (1H, m), 6.43 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.08-7.15 (2H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.39 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, s), 7.47 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.30 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

Mass; FAB+ 408 (M+H).

実施例361 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-N-メチルアミノメチルインドールの合成

実施例130で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミルインドール (400mg)、メチルアミン塩酸塩 (150mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (480mg)、酢酸 (300mg) およびジクロロエタン (10ml) の混合物を室温で2日間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え有機層を分配後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残渣をChromatorex NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、油状の標題化合物 140mgを得た。この油状物を酢酸エチルからシュウ酸 (34mg) を用いて結晶化し、白色粉末結晶の標題化合物のシュウ酸塩 140mgを得た。(収率; 27%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm) 1.88-2.05 (4H, m), 2.16-2.25 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.53-2.60 (2H, m), 2.73-2.78 (2H, m), 3.04-3.12 (2H, m), 3.96 (2H, s), 4.20 (1H, br-s), 4.24-4.34 (1H, m), 6.42 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.06-7.13 (2H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 7.49 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.55 (1H, s).



融点 : 195-196℃

Mass : FAB+ 366 (M+H).

実施例362 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(n-ブチリル)アミノメチルインドールの合成

実施例322-3)で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドール(200mg)、n-酪酸無水物(158mg)およびピリジン(3ml)の混合物を室温で2日間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え有機層を分配後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製して、油状の標題化合物 170mgを得た。この油状物を酢酸エチルからシュウ酸(36mg)を用いて結晶化し、白色アモルファス状の標題化合物のシュウ酸塩 170mgを得た。(収率 ; 58%)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 0.85 (3H, t, J=7.2Hz), 1.53 (2H, q, J=7.2Hz), 1.98-2.18 (6H, m), 2.69-3.02 (6H, m), 3.35-3.44 (2H, m), 4.34 (2H, d, J=6.0Hz), 4.41-4.53 (1H, m), 6.42 (1H, d, J=3.2Hz), 6.93 (1H, d, J=8.4Hz), 7.10-7.18 (2H, m), 7.27-7.35 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=3.2Hz), 7.47 (1H, d, J=8.4Hz), 8.26 (1H, t, J=6.0Hz).

Mass : FAB+ 422 (M+H).

実施例363 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-シクロプロパンカルボキサミドメチルインドールの合成

実施例285と同様にして、実施例159で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-シクロプロパンカルボキサミドメチルインドリン(90mg)、活性二酸化マンガン(450mg)およびクロロホルム(10ml)から、白色粉末結晶の標題化合物 60mgを得た。(収率 ; 7

3%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.72-0.79 (2H, m), 0.99-1.04 (2H, m), 1.31-1.42 (1H, m), 2.05-2.17 (4H, m), 2.22-2.35 (2H, m), 2.63-2.75 (2H, m), 2.82-2.93 (2H, m), 3.12-3.25 (2H, m), 4.23-4.34 (1H, m), 4.58 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.89 (1H, br-s), 6.51 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.97-7.03 (2H, m), 7.06 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.17-7.23 (2H, m), 7.25 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.36 (1H, s), 7.60 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

融点 : 116-117°C

Mass : FAB+ 420 (M+H).

実施例364 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシアセトアミドメチルインドールの合成

実施例322-3)で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドール(150mg)、アセトキシアセチルクロライド(64mg)、ピリジン(3ml)およびテトラヒドロフラン(5ml)の混合物を氷冷下、30分間攪拌した。反応液に氷水と酢酸エチルを加え有機層を分配後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残渣にメタノール(10ml)および炭酸カリウム(100mg)を加えて30分間攪拌した。氷水と酢酸エチルを加え有機層を分配後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/エタノール系)で精製して、白色りん片状結晶の標題化合物140mgを得た。(収率 ; 80%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.87-1.99 (4H, m), 2.19-2.25 (2H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 2.72-2.78 (2H, m), 3.03-3.11 (2H, m), 3.82 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.23-4.33 (1H, m), 4.37 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.48 (1H, t,  $J=6.$

0Hz)、6.38 (1H, d, J=3.2Hz)、6.95 (1H, d, J=8.0Hz)、7.06-7.13 (2H, m)、7.24-7.30 (2H, m)、7.42 (1H, d, J=8.0Hz)、7.45 (1H, d, J=3.2Hz)、7.46 (1H, s)、8.14 (1H, t, J=6.0Hz)。

融点； 76-78℃

Mass； FAB+ 410 (M+H)。

実施例365 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ジフルオロアセトアミドメチルインドールの合成

ジフルオロ酢酸 (96mg) のジメチルホルムアミド (5ml) 溶液に、氷冷下 N, N'-カルボニルジイミダゾール (160mg) を加えて30分間攪拌した。その後、実施例322-3) で得た 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドール (150mg) のジメチルホルムアミド (5ml) 溶液を加え、室温下2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え有機層を分配後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、白色粉末結晶の標題化合物 120mg を得た。(収率； 65%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)； δ (ppm) 2.05-2.15 (4H, m)、2.24-2.35 (2H, m)、2.63-2.70 (2H, m)、2.79-2.86 (2H, m)、3.14-3.22 (2H, m)、4.20-4.30 (1H, m)、4.62 (2H, d, J=5.6Hz)、5.95 (1H, t, J=54.2Hz)、6.52 (1H, d, J=3.6Hz)、6.61 (1H, br-s)、6.96-7.02 (2H, m)、7.03 (1H, d, J=8.0Hz)、7.15-7.21 (2H, m)、7.27 (1H, d, J=3.6Hz)、7.33 (1H, s)、7.61 (1H, d, J=8.0Hz)。

融点； 79-80℃

Mass； FAB+ 430 (M+H)。

実施例366 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-フ

ルオロアセトアミドメチルインドールの合成

フルオロ酢酸ナトリウム (100mg) のジメチルホルムアミド (5ml) 懸濁液に、氷冷下クロロ炭酸エチル (96  $\mu$  l) を加え20分間攪拌した。その後、実施例322-3) で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドール (150mg) のジメチルホルムアミド (5ml) 溶液を加え、室温下2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、有機層を分配後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、白色粉末結晶の標題化合物 100mgを得た。(収率; 57%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2.08-2.16 (4H, m), 2.26-2.35 (2H, m), 2.64-2.71 (2H, m), 2.81-2.88 (2H, m), 3.16-3.24 (2H, m), 4.21-4.31 (1H, m), 4.63 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.85 (2H, d,  $J=47.6\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.60 (1H, br-s), 6.96-7.02 (2H, m), 7.04 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.16-7.21 (2H, m), 7.27 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.34 (1H, s), 7.61 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

融点; 106-108 $^{\circ}\text{C}$

Mass; FAB+ 412 (M+H).

実施例367 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-クロロプロピオニルアミノ)メチルインドールの合成

実施例322-3) で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドール (150mg)、3-クロロプロピオニルクロライド (70mg) およびピリジン (5ml) の混合物を、氷冷下2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え有機層を分配後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで

乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール系）で精製して、白色粉末結晶の標題化合物 30mgを得た。（収率；16%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.04-2.15 (4H, m), 2.22-2.32 (2H, m), 2.62-2.69 (2H, m), 2.65 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 2.80-2.87 (2H, m), 3.13-3.22 (2H, m), 3.86 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.20-4.30 (1H, m), 4.59 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.99 (1H, br-s), 6.51 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.97 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.98-7.04 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.24 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.35 (1H, s), 7.58 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

融点； 121-122℃

Mass； FAB+ 442 (M+H).

実施例368 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-イミダゾカルボニルアミノメチルインドールの合成

実施例322-3)で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドール (150mg) のジメチルホルムアミド (5ml) 溶液に、氷冷下N,N'-カルボニルジイミダゾール (160mg) を加えて30分間攪拌した。反応液に氷水と酢酸エチルを加え有機層を分配後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／エタノール系）で精製して、油状の標題化合物 140mgを得た。この油状物を酢酸エチルからシュウ酸 (28mg) を用いて結晶化し、白色粉末結晶の標題化合物のシュウ酸塩 150mgを得た。（収率；65%）

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.99-2.23 (4H, m), 2.69-2.81 (2H, m), 2.84-3.02 (4H, m), 3.33-3.43 (2H, m), 4.47-4.57 (1H, m), 4.54 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.44 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, s), 7.03 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ),

7.10-7.18 (2H, m), 7.27-7.35 (2H, m), 7.45 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, s), 7.71 (1H, s), 8.27 (1H, s), 9.08 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

融点 ; 156-157°C

Mass ; FAB+ 446 (M+H).

実施例369 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-ヒドロキシプロピオニルアミノ)メチルインドールの合成

実施例322-3)で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドール (150mg)、 $\beta$ -プロピオラクトン (30mg) およびトルエン (10ml) の混合物を2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/エタノール系) で精製して、油状の標題化合物 150mgを得た。この油状物を酢酸エチルからシュウ酸 (32mg) を用いて結晶化し、淡黄色アモルファス状の標題化合物のシュウ酸塩 100mgを得た。(収率 ; 45%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.03-2.25 (4H, m), 2.29 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.91-2.98 (4H, m), 3.05-3.16 (2H, m), 3.44-3.54 (2H, m), 3.64 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.35 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.50-4.60 (1H, m), 6.43 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.12-7.20 (2H, m), 7.29-7.36 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, s), 7.46 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.28 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

Mass ; FAB+ 424 (M+H).

実施例370 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-3-ホルミル-6-アセトアミドメチルインドールの合成

実施例285で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドール (0.22g) のN,N-ジメチルホルムア

ミド (5ml) 溶液にオキシ塩化リン (0.1g) を0℃で加え10分間攪拌した後、70℃で2時間反応させた。反応液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (20ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル (15g) を通して濾過し、酢酸エチル/メタノールで洗浄し、濾液を濃縮して、淡黄色アモルファスの標題化合物 (0.16g) を得た。(収率 ; 67.9%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 2.04 (3H, s), 2.14-2.37 (4H, m), 2.37-2.49 (2H, m), 2.73-2.82 (2H, m), 2.87-2.95 (2H, m), 3.25-3.35 (2H, m), 4.28-4.38 (1H, m), 4.55 (2H, d, J=5.6Hz), 6.00-6.12 (1H, m), 6.97-7.04 (2H, m), 7.17-7.24 (3H, m), 7.44 (1H, br-s), 7.84 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.0Hz), 9.97 (1H, s).

ESI-Mass ; 422 (MH<sup>+</sup>).

実施例371 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-3-ヒドロキシイミノ-6-アセトアミドメチルインドールの合成

実施例370で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-3-ホルミル-6-アセトアミドメチルインドール (0.09g)、ヒドロキシルアミン・塩酸塩 (0.02g)、無水酢酸ナトリウム (0.03g) のメタノール (10ml) 混合液を室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチル (20ml) と1N水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) に分配した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をエーテル/ヘキサンで結晶化、濾取し、ヘキサンで洗浄、乾燥して淡黄色粉末の標題化合物を得た (0.08g)。(収率 ; 88.5%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.87 (3H, s), 1.91-2.03 (4H, m),

2.20-2.30 (2H, m), 2.56-2.62 (2H, m), 2.74-2.80 (2H, m), 3.06-3.3 (2H, m), 4.33-4.38 (1H, m), 7.03-7.15 (3H, m), 7.27-7.33 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=8.0Hz), 7.83 (0.5H, d, J=8.0Hz), 7.91 (0.5H, d, J=8.0Hz), 8.20 (0.5H, s), 8.26 (0.5H, s), 8.30-8.35 (1H, m), 10.54 (0.5H, s), 11.27 (0.5H, s).

実施例372 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-3-ヒドロキシメチル-6-アセトアミドメチルインドールの合成

実施例370で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-3-ホルミル-6-アセトアミドメチルインドール(0.04g)メタノール(10ml)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.01g)を加え、室温で0.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチル(40ml)と水(10ml)に分配した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をエーテル/ヘキサンから淡黄色アモルファスの標題化合物を得た(0.03g)。(収率; 74.6%)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm) 1.86(3H, s), 1.87-2.00(4H, m), 2.18-2.27(2H, m), 2.54-2.61(2H, m), 3.05-3.12(2H, m), 4.22-4.32(1H, m), 4.33(2H, d, J=5.6Hz), 4.60(2H, d, J=5.6Hz), 4.76(1H, t, J=5.6Hz), 6.94(1H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 7.08-7.15(2H, m), 7.25-7.33(2H, m), 7.36(1H, br-d), 8.26-8.32(1H, m).

実施例373 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-クロロアセトアミドメチルインドールの合成

実施例322-3)で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドール(150mg)、クロロアセチルクロライド(60mg)、トリエチルアミン(50mg)およびアセトニトリル(5ml)の混合物を、氷冷下2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水



溶液と酢酸エチルを加え、有機層を分配後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製して、白色針状結晶の標題化合物 90mgを得た。（収率；49%）

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.06-2.13 (4H, m), 2.24-2.33 (2H, m), 2.63-2.69 (2H, m), 2.80-2.86 (2H, m), 3.14-3.22 (2H, m), 4.09 (2H, s), 4.20-4.30 (1H, m), 4.59 (2H, d, J=5.6Hz), 6.52 (1H, d, J=3.2Hz), 6.89 (1H, br-s), 6.90-7.02 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=8.0Hz), 7.16-7.21 (2H, m), 7.26 (1H, d, J=3.2Hz), 7.33 (1H, s), 7.61 (1H, d, J=8.0Hz).

融点； 143-144℃

Mass； FAB+ 428 (M+H).

#### 実施例 374 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ブロモアセトアミドメチルインドールの合成

実施例 373 と同様にして、実施例 322-3) で得た 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドール (370mg)、ブロモアセチルクロライド (220mg)、トリエチルアミン (140mg) およびアセトニトリル (10ml) から、油状の標題化合物 320mgを得た。

（収率；65%）

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.05-2.13 (4H, m), 2.25-2.33 (2H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 2.79-2.85 (2H, m), 3.15-3.24 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.19-4.29 (1H, m), 4.58 (2H, d, J=5.6Hz), 6.53 (1H, d, J=3.2Hz), 6.90 (1H, br-s), 6.92-7.04 (3H, m), 7.15-7.21 (2H, m), 7.25 (1H, d, J=3.2Hz), 7.34 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=8.0Hz).

#### 実施例 375 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(N,N-ジメチルアミノアセトアミド)メチルインドールの合成

実施例374で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロモアセトアミドメチルインドール(170mg)、2Mジメチルアミン/テトラヒドロフラン溶液(2.2ml)およびジメチルホルムアミド(5ml)の混合物を、室温下2時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて有機層を分配後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をChromatorexNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製して、油状の標題化合物 35mgを得た。

この油状物を酢酸エチルからシュウ酸(7mg)を用いて結晶化し、白色粉末結晶の標題化合物のシュウ酸塩 18mgを得た。(収率; 9.4%)  
 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm) 1.96-2.16 (4H, m), 2.39-2.44 (2H, m), 2.60 (6H, s), 2.82-2.94 (4H, m), 3.30-3.71 (4H, m), 4.41 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.42-4.52 (1H, m), 6.43 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.10-7.19 (2H, m), 7.27-7.34 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.46 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.53 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

融点; 112-113°C

Mass; FAB+ 437 (M+H).

実施例376 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[(ピペリジン-1-イル)アセトアミド]メチルインドールの合成

実施例375と同様にして、実施例374で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロモアセトアミドメチルインドール(150mg)、ピペリジン(187mg)およびジメチルホルムアミド(5ml)から、白色粉末結晶の標題化合物のシュウ酸塩 20mgを得た。(収率; 11%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm) 1.40-1.50 (2H, m), 1.60-1.71 (4

H, m), 2.00-2.08 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.37-2.52 (2H, m), 2.70-3.10 (8H, m), 3.39-3.49 (2H, m), 3.52-3.63 (2H, m), 4.42 (2H, d, J=6.0Hz), 4.45-4.58 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=3.2Hz), 6.96 (1H, d, J=8.0Hz), 7.10-7.19 (2H, m), 7.26-7.34 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=3.2Hz), 7.47 (1H, s), 7.49 (1H, d, J=8.0Hz), 8.76 (1H, t, J=6.0Hz).

融点 ; 113-114℃

Mass ; FAB+ 477 (M+H).

実施例377 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-プロモプロピオニルアミノ)メチルインドールの合成

実施例373と同様にして、実施例322-3)で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドール(370mg)、3-プロモプロピオニルクロライド(240mg)、トリエチルアミン(140mg)およびアセトニトリル(10ml)から、油状の標題化合物 290mgを得た。(収率 ; 57%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.02-2.10 (2H, m), 2.14-2.26 (2H, m), 2.29-2.40 (2H, m), 2.68-2.76 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=6.4Hz), 2.85-2.92 (2H, m), 3.18-3.26 (2H, m), 3.70 (2H, t, J=6.4Hz), 4.20-4.30 (1H, m), 4.62 (2H, d, J=6.0Hz), 6.15 (1H, br-s), 6.50 (1H, d, J=3.2Hz), 6.96-7.04 (3H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.25 (1H, d, J=3.2Hz), 7.37 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=8.0Hz).

実施例378 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-N,N-ジメチルアミノプロピオニル)アミノメチルインドールの合成

実施例377で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-プロモプロピオニルアミノ)メチルインドール(150mg)、2Mジ

メチルアミン/テトラヒドロフラン溶液 (5.0ml) およびトルエン (5ml) の混合物を、80-90℃で一昼夜加熱した。反応液に水と酢酸エチルを加えて有機層を分配後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をChromatorexNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、油状の標題化合物 140mgを得た。この油状物を酢酸エチルからシュウ酸 (28mg) を用いて結晶化し、白色粉末結晶の標題化合物のシュウ酸塩 110mgを得た。(収率 ; 66%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.90-1.99 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.38-2.45 (2H, m), 2.55 (2H, t, J=7.2Hz), 2.61 (6H, s), 2.70-2.76 (2H, m), 2.78-2.85 (2H, m), 3.11 (2H, t, J=7.2Hz), 3.16-3.24 (2H, m), 4.37 (2H, d, J=5.6Hz), 4.38-4.42 (1H, m), 6.40 (1H, d, J=2.8Hz), 6.94 (1H, d, J=8.0Hz), 7.08-7.14 (2H, m), 7.25-7.32 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.45 (1H, d, J=2.8Hz), 7.47 (1H, d, J=8.0Hz), 8.58 (1H, t, J=5.6Hz).

融点 ; 104-105℃

Mass ; FAB+ 451 (M+H).

実施例379 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピオニルアミノ]メチルインドールの合成

実施例378と同様にして、実施例377で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-ブロモプロピオニルアミノ)メチルインドール (140mg)、ピペリジン (85mg) およびトルエン (5ml) から、白色粉末結晶の標題化合物のシュウ酸塩 80mgを得た。(収率 ; 44%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.39-1.49 (2H, m), 1.57-1.66 (4H, m), 1.90-2.11 (4H, m), 2.35-2.60 (4H, m), 2.71-3.01 (8H, m), 3.06-3.

14 (2H, m), 3.18-3.25 (2H, m), 4.36 (2H, d, J=4.8Hz), 4.37-4.45 (1H, m), 6.41 (1H, d, J=3.2Hz), 6.94 (1H, d, J=8.0Hz), 7.06-7.14 (2H, m), 7.23-7.31 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.45 (1H, d, J=3.2Hz), 7.47 (1H, d, J=8.0Hz), 8.56 (1H, t, J=4.8Hz).

融点 ; 108-109℃

Mass ; FAB+ 491 (M+H).

実施例380 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロピオニルアミノメチルインドールの合成

実施例373と同様にして、実施例348で得た1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドール (150mg)、塩化プロピオニル (43mg)、トリエチルアミン (47mg) およびアセトニトリル (5ml) から、白色粉末結晶の標題化合物 105mgを得た。(収率 ; 60%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.19 (3H, t, J=7.6Hz), 2.00-2.16 (4H, m), 2.25 (2H, q, J=7.6Hz), 2.26-2.50 (2H, m), 2.61-2.82 (2H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.20-3.34 (2H, m), 4.19-4.33 (1H, m), 4.56 (2H, d, J=5.6Hz), 5.75 (1H, br-s), 6.51 (1H, d, J=3.2Hz), 7.06-7.13 (3H, m), 7.15-7.29 (3H, m), 7.36 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=8.4Hz).

融点 ; 118-119℃

Mass ; FAB+ 408 (M+H).

実施例381 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-フルオロアセトアミドメチルインドールの合成

実施例373と同様にして、実施例348で得た1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドール (150mg)、フルオロ酢酸ナトリウム (100mg)、クロロ炭酸エチル (96 μl) およびジ

メチルホルムアミド (10ml) から、白色粉末結晶の標題化合物のシュウ酸塩 100mg を得た。(収率 ; 46%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.05-2.12 (2H, m), 2.15-2.28 (2H, m), 2.93-3.05 (4H, m), 3.09-3.17 (2H, m), 3.49-3.58 (2H, m), 4.41 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.52-4.63 (1H, m), 4.83 (2H, d,  $J=47.2\text{Hz}$ ), 6.44 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.15-7.22 (2H, m), 7.27-7.35 (1H, m), 7.36-7.46 (3H, m), 7.48 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.68 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

融点 ; 168-169°C

Mass ; FAB+ 412 (M+H).

実施例382 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-ヒドロキシプロピオニルアミノ)メチルインドールの合成

実施例373と同様にして、実施例348で得た1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドール (110mg)、 $\beta$ -プロピオラクトン (23mg) およびトルエン (10ml) から白色粉末結晶の標題化合物 90mg を得た。(収率 ; 69%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.99-2.06 (4H, m), 2.28-2.39 (2H, m), 2.51 (2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 2.69-2.78 (2H, m), 2.91-2.99 (2H, m), 3.23-3.30 (2H, m), 3.95 (2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 4.14-4.24 (1H, m), 4.63 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.28 (1H, br-s), 6.45 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.02-7.12 (2H, m), 7.14 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.19-7.27 (2H, m), 7.57 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.58 (1H, s).

融点 ; 58-59°C

Mass ; FAB+ 424 (M+H).

実施例383 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシアセトアミドメチルインドールの合成

実施例373と同様にして、実施例348で得た1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドール(150mg)およびアセトキシアセチルクロライド(64mg)から、白色粉末結晶の標題化合物 110mgを得た。(収率; 62%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ );  $\delta$  (ppm) 1.87-2.03 (4H, m), 2.19-2.26 (2H, m), 2.54-2.60 (2H, m), 2.76-2.83 (2H, m), 3.04-3.11 (2H, m), 3.82 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.23-4.33 (1H, m), 4.37 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.47 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.38 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.95 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.10-7.17 (2H, m), 7.21-7.28 (1H, m), 7.32-7.38 (1H, m), 7.42 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.45 (1H, s), 8.14 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

融点; 151-152°C

Mass; FAB+ 410 (M+H).

実施例384 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メトキシカルボニルアミノメチルインドールの合成

実施例373と同様にして、実施例322-3)で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドール(150mg)、クロロ炭酸メチル(47mg)、トリエチルアミン(50mg)およびアセトニトリル(5ml)から、白色針状結晶の標題化合物 120mgを得た。(収率; 68%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2.02-2.12 (4H, m), 2.20-2.31 (2H, m), 2.60-2.68 (2H, m), 2.78-2.85 (2H, m), 3.12-3.20 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.19-4.29 (1H, m), 4.48 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.13 (1H, br-s), 6.49 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.95-7.01 (2H, m), 7.03 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.15-7.20 (2H, m), 7.22 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.31 (1H, s), 7.58 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

融点; 117-118°C

Mass ; FAB+ 410 (M+H).

実施例385 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-N,  
N-ジメチルアミノカルボニルアミノメチルインドールの合成

実施例373と同様にして、実施例322-3)で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドール(150mg)、塩化ジメチルカルバミル(54mg)、トリエチルアミン(50mg)およびアセトニトリル(5ml)から、白色粉末結晶の標題化合物 130mgを得た。

(収率 ; 72%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.04-2.11 (4H, m), 2.23-2.30 (2H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 2.79-2.85 (2H, m), 2.90 (6H, s), 3.13-3.20 (2H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.53 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 4.70 (1H, br-s), 6.49 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.95-7.02 (2H, m), 7.07 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.16-7.21 (2H, m), 7.23 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.35 (1H, s), 7.58 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

融点 ; 115-116°C

Mass ; FAB+ 423 (M+H).

実施例386 1-[1-[2-(3-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イル]-6-ア  
セトアミドメチルインドールの合成

386-1) 1-(ピペリジン-4-イル)-6-アセトアミドメチルインドールの合成

製造例52で得た1-(ピペリジン-4-イル)-6-アセトアミドメチルインドリン(0.6g)と活性二酸化マンガ(3.0g)をクロロホルム(30ml)中で8時間加熱還流した。反応液をセライトを通して濾過し、残渣をクロロホルムで洗浄後、濾液を減圧濃縮し、残渣をNH-シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール系)で精製して、褐色アモルファスの標題化合物(0.45g)を得た。(収率 ; 75.5%)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.75-1.90 (4H, m), 1.86 (3H, s), 2.64-2.74 (2H, m), 3.04-3.10 (2H, m), 4.30-4.39 (1H, m), 4.33 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.41 (1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, dd,  $J=8.0, 1.2\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, br-s), 7.42 (1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ), 7.47 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.24-8.31 (1H, m).

386-2) 1-[1-[2-(3-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドール

実施例386-1)で得た1-(ピペリジン-4-イル)-6-アセトアミドメチルインドール (0.10g) と製造例26-2で得た3-(2-プロモエチル)ピリジン (0.07g) のN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液に炭酸カリウム (0.5g) を加え、70℃で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル (40ml) と水 (15ml) に分配し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡黄色ロウ状の標題化合物 (0.06g) を得た。  
(収率 ; 75.5%)

これを常法に従ってシュウ酸塩とし、淡黄色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 (0.06g) を得た。

シュウ酸塩 :

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.87 (3H, s), 2.00-2.09 (2H, m), 2.14-2.27 (2H, m), 2.75-2.86 (2H, m), 2.93-3.09 (4H, m), 3.38-3.46 (2H, m), 4.35 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.47-4.60 (1H, m), 6.44 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.36 (1H, dd,  $J=8.0, 4.4\text{Hz}$ ), 7.43-7.47 (2H, m), 7.49 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.71-7.76 (1H, m), 8.30-8.37 (1H, m), 8.46 (1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{Hz}$ ), 8.53 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ).

ESI-Mass ; 377 (MH $^+$ ).

実施例387 3-シアノ-1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドールの合成

実施例371で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-3-ヒドロキシミノ-6-アセトアミドメチルインドール(0.07g)のクロロホルム(10ml)溶液に1,1'-カルボニルジイミダゾール(0.04g)を加え、室温で0.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチル(40ml)と水(10ml)に分配した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して白色粉末の標題化合物を得た(0.04g)。(収率; 57.6%)

融点; 130-131℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm) 1.88(3H, s), 2.09-2.29(4H, m), 2.82-3.14(6H, m), 3.42-3.52(2H, m), 4.39(2H, d, J=5.2Hz), 4.64-4.74(1H, m), 7.14-7.24(3H, m), 7.32-7.38(2H, m), 7.62(1H, d, J=8.4Hz), 7.68(1H, s), 8.43(1H, s).

実施例388 1-[4-[(1-ヒドロキシエチル)フェネチル]ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドールの合成

実施例386-1)で得た1-(ピペリジン-4-イル)-6-アセトアミドメチルインドール(0.10g)と製造例19で得た4-(1-ヒドロキシエチル)フェネチルブロミド(0.07g)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に炭酸カリウム(0.5g)を加え、70℃で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルム(40ml)と水(15ml)に分配した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール系)で精製して、淡黄色ロウ状の標題化合物(0.07g)を得

た。(収率; 45.3%)

これを常法に従ってシュウ酸塩とし、淡黄色粉末の標題化合物シュウ酸塩(0.06g)を得た。

シュウ酸塩:

融点; 105-107°C

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm) 1.31 (2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.87 (3H, s), 2.09-2.17 (2H, m), 2.30-2.43 (2H, m), 2.99-3.05 (2H, m), 3.16-3.33 (4H, m), 3.62-3.70 (2H, m), 4.35 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.64-4.74 (2H, m), 6.47 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.97 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.25 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, br-s), 7.50 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.33-8.38 (1H, m).

ESI-Mass; 420 (MH $^+$ ).

実施例389 1-[1-(4-ブロモフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドールの合成

実施例386-1)で得た1-(ピペリジン-4-イル)-6-アセトアミドメチルインドール(0.20g)と製造例4で得た4-ブロモフェネチルブロミド(0.16g)のN,N-ジメチルホルムアミド(15ml)溶液に、炭酸カリウム(1.0g)を加えて、70°Cで6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルム(40ml)と水(15ml)に分配し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール系)で精製後、酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して、淡黄色粉末の標題化合物0.25gを得た。(収率; 74.6%)

融点; 140-141°C

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm) 1.86 (3H, s), 1.88-2.03 (4H, m),

2.19-2.28 (2H, m), 2.56-2.62 (2H, m), 2.73-2.79 (2H, m), 3.05-3.12 (2H, m), 4.26-4.35 (1H, m), 4.34 (2H, d, J=6.0Hz), 6.41 (1H, d, J=3.2Hz), 6.97 (1H, d, J=8.0Hz), 7.25 (2H, d, J=8.0Hz), 7.32 (2H, d, J=8.0Hz), 4.64-6.93 (1H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 7.23 (2H, d, J=8.0Hz), 7.40 (1H, br-s), 7.45-7.50 (4H, m), 8.25-8.31 (1H, m).

ESI-Mass; 455 (MH<sup>+</sup>).

**実施例390 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミルインドールの合成**

実施例342-4で得た1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシメチルインドリン(0.49g)をクロロホルム(40ml)に溶解した。ここに二酸化マンガン(1.20g)を加え、50℃で一晩攪拌した。ここで二酸化マンガン(0.60g)を追加し、さらに7時間攪拌した。次いで二酸化マンガン(0.60g)を追加して、一晩攪拌した。さらに二酸化マンガン(0.60g)を追加して、10時間攪拌した。さらに二酸化マンガン(0.60g)を追加して、一晩攪拌した。二酸化マンガンを濾去し、溶媒を減圧溜去して、標題化合物 0.40gを淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 2.07-2.13 (4H, m), 2.27-2.34 (2H, m), 2.67-2.71 (2H, m), 2.87-2.91 (2H, m), 3.19 (2H, br-d), 4.32-4.40 (1H, m), 6.59 (1H, d, J=3.2Hz), 7.00-7.03 (1H, m), 7.05-7.10 (1H, m), 7.17-7.25 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=3.2Hz), 7.61 (1H, dd, J=0.8, 8.0Hz), 6.71 (1H, d, J=8.0Hz), 7.97 (1H, s), 10.06 (1H, s).

ESI-Mass; 351 (MH<sup>+</sup>).

**実施例391 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシメチルインドールの合成**

実施例348-4)で得た1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-

イル]-6-ホルミルインドール (0.21g) にメタノール (10ml)、テトラヒドロフラン (5ml) を加えて溶解し、氷冷下攪拌した。ここに水素化ホウ素ナトリウムを少量ずつ加えた。薄層クロマトグラフィーで原料の消失を確認し、溶媒を減圧溜去した。残渣に2N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。水洗、飽和食塩水洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣をクロロホルム／n-ヘキサンから再結晶し、標題化合物 0.17g を無色粉末として得た。

融点 ; 116.8-117.5℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.07-2.16 (4H, m), 2.26-2.33 (2H, m), 2.66-2.70 (2H, m), 2.87-2.91 (2H, m), 3.19 (2H, br-d), 4.23-4.31 (1H, m), 4.82 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=3.6Hz), 7.01-7.11 (3H, m), 7.17-7.26 (3H, m), 7.43 (1H, s), 7.61 (1H, d, J=8.0Hz).

ESI-Mass ; 353 (MH<sup>+</sup>).

実施例392 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシエチル)インドール・シュウ酸塩の合成

実施例130で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミルインドリン (0.15g) をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解し、氷冷下攪拌した。この溶液に1.0Mメチルマグネシウムブロミド／エーテル溶液 (0.5ml) を加えて30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液と、水、酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、淡褐色粘稠の油状物として標題化合物の遊離体 0.13g を得た。これを常法に従ってシュウ酸塩とした。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.38 (3H, d, J=6.4Hz), 2.10 (2H,

br-d)、2.24-2.33 (2H, m)、2.98-3.02 (2H, m)、3.06 (2H, br-t)、3.16-3.20 (2H, m)、3.56 (2H, br-d)、4.63-4.70 (1H, m)、6.44 (1H, d, J=3.2Hz)、7.03 (1H, d, J=8.4Hz)、7.18 (2H, br-t)、7.34-7.37 (2H, m)、7.41 (1H, d, J=3.2Hz)、7.47 (1H, d, J=8.4Hz)、7.53 (1H, s)。

ESI-Mass ; 367 (MH<sup>+</sup>)。

実施例393 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ウレイドメチルインドールの合成

テトラヒドロフラン (5ml) に1,1-カルボニルジイミダゾール (0.16g)、イミダゾール (0.13g) を加え、窒素雰囲気下、氷冷攪拌した。ここに実施例132で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドリン (0.33g) をテトラヒドロフラン (3ml) に溶解して滴下した。さらに15分間攪拌後、アンモニアのエタノール飽和溶液 (2ml) を加え、10分間氷冷下で攪拌し、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、標題化合物を無色結晶として得た。これをクロロホルム/酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶して、標題化合物 0.07g を無色針状晶として得た。

融点 ; 171.9-172.8℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.02-2.10 (4H, m)、2.20-2.26 (2H, m)、2.60-2.64 (2H, m)、2.78-2.82 (2H, m)、3.12 (2H, br-d)、4.16-4.24 (1H, m)、4.37 (2H, d, J=5.4Hz)、4.58 (2H, s)、5.34 (1H, t, J=5.4Hz)、6.47 (1H, d, J=3.2Hz)、6.96-7.00 (3H, m)、7.15-7.18 (2H, m)、7.21 (1H, d, J=3.2Hz)、7.29 (1H, s)、7.54 (1H, d, J=8.0Hz)。

ESI-Mass ; 395 (MH<sup>+</sup>).

実施例394 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-メチルウレイド)メチルインドールの合成

実施例132で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドリン(0.17g)をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解し、窒素雰囲気下、攪拌した。ここに、イソチオシアン酸メチル(40.4ml)を加えて50分間攪拌した。ここでイソチオシアン酸メチル(40.4ml)を追加し、さらに30分間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン系)で精製して、標題化合物 0.14gをピンク色の非晶質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.07-2.12 (4H, m), 2.26-2.33 (2H, m), 2.64-2.68 (2H, m), 2.81-2.85 (2H, m), 2.96 (3H, br-d), 3.17 (2H, br-d), 4.22-4.30 (1H, m), 4.71 (2H, br-s), 5.87 (1H, br-s), 6.09 (1H, br-s), 6.52 (1H, d, J=3.2Hz), 6.99 (2H, br-t), 7.05 (1H, d, J=8.0Hz), 7.17-7.20 (2H, m), 7.27 (1H, d, J=3.2Hz), 7.37 (1H, s), 7.61 (1H, d, J=8.0Hz).

ESI-Mass ; 425 (MH<sup>+</sup>).

実施例395 3,3-ジメチル-1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドインドリンの合成

395-1) 3,3-ジメチル-1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドリン

実施例293で得た3,3-ジメチル-1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ブロモインドリン(1.50g)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に、-78℃で1.6M-(n-ブチルリチウム)/ヘキサン溶液(3ml)を滴下した。10分後、ジメチルホルムアミド(0.3ml)を加え、室温に昇温後、飽和塩化アンモニウム水溶液(20ml)および酢酸エチル

(100ml)を加え、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣からシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で分離して得た3,3-ジメチル-1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミルインドリン(0.68g)を、塩化ヒドロキシルアンモニウム(0.15g)および無水酢酸ナトリウム(0.18g)のエタノール(20ml)中に懸濁し、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチル(50ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、水(10ml)で希釈し、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた3,3-ジメチル-1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシミノメチルインドリン(0.55g)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液を水素化アルミニウムリチウム(0.07g)のテトラヒドロフラン(50ml)懸濁液に、氷冷攪拌下滴下した後、3時間加熱還流した。氷水冷却下、反応液に水(0.07ml)、次いで5N-水酸化ナトリウム水溶液(0.21ml)、さらに水(0.07ml)を注意深く滴下し、激しく攪拌した。析出した沈殿を濾去後、濾液を減圧濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール系)で精製して、褐色アモルファスの標題化合物 0.23gを得た。(全収率; 17.4%)。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 1.24(6H, s), 1.78-2.10(4H, m), 2.38-2.51(2H, m), 2.72-2.83(2H, m), 2.89-2.98(2H, m), 3.17(2H, s), 3.20-3.35(2H, m), 3.42-3.55(1H, m), 6.61(1H, s), 6.88(1H, d, J=8.0Hz), 6.94-7.01(3H, m), 7.14-7.20(2H, m).

395-2) 3,3-ジメチル-1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドリン



前実施例で得た、3,3-ジメチル-1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドリン(0.22g)とトリエチルアミン(0.5ml)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、氷冷下、塩化アセチル(0.05ml)を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液に1N-水酸化ナトリウム水溶液(5ml)および水(10ml)を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール系)で精製後、酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して、黄白色粉末の標題化合物 0.18 gを得た。(収率; 73.7%)

融点; 131-133°C

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm) 1.21(6H, s), 1.83(3H, s), 1.80-2.06(4H, m), 2.98-3.20(4H, m), 3.07(2H, s), 3.21-3.42(2H, m), 3.58-3.68(1H, m), 4.14(2H, d, J=6Hz), 6.41(1H, s), 6.50(1H, br-d), 6.94(1H, br-d), 7.14-7.22(2H, m), 7.28-7.38(2H, m), 8.17-8.21(1H, m).

ESI-Mass; 428(MH<sup>+</sup>).

#### 実施例396 2,2-ジメチル-1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メトキシインドリンの合成

##### 396-1) N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-3-メトキシアニリン

m-アニシジン(4.40g)、1-アセチルピペリジン-4-オン(5.0g)、酢酸(8ml)のジクロロエタン(80ml)混合液に、トリアセトキシホウ素化水素ナトリウム(12.0g)を氷冷下加えた。この反応液を室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチル(200ml)で希釈し、5N水酸化ナトリウム水溶液(35ml)を加えた。有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン系)で精製して、

褐色油状の標題化合物 7.80gを得た。(収率; 87.9%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.30-1.45 (2H, m), 2.06-2.18 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.76-2.85 (1H, m), 3.13-3.22 (1H, m), 3.43-3.51 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.76-3.93 (1H, m), 4.46-4.53 (1H, m), 6.24 (1H, br-s), 6.28-6.36 (2H, m), 7.11 (1H, t, J=8.0Hz).

396-2) N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-N-(2-メチル-2-プロペン-1-イル)-3-メトキシアニリン

N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-3-メトキシアニリン (2.0g)、3-クロロ-2-メチルプロペン (10ml)、炭酸カリウム (5.0g) のジメチルホルムアミド (50ml) 混合液を、80℃で6時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルと水に分配した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、黄色油状の標題化合物 1.55gを得た。(収率; 63.6%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.46-1.60 (2H, m), 1.73 (3H, s), 1.86-1.98 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.58 (1H, dt, J=8.8, 2.4Hz), 3.14 (1H, dt, J=8.8, 2.4Hz), 3.59 (2H, s), 3.77 (3H, s), 3.80-3.94 (2H, m), 4.73-4.81 (1H, s), 4.87 (2H, d, J=9.2Hz), 6.22-6.37 (3H, m), 7.12 (1H, t, J=8.0Hz).

396-3) 2,2-ジメチル-1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メトキシインドリン

N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-N-(2-メチル-2-プロペン-1-イル)-3-メトキシアニリン (1.50g) を窒素雰囲気にて、塩化亜鉛 (2.0g) の存在下、キシレン (30ml) 中で4時間加熱還流した。反応液を冷却し、5N水酸化ナトリウム水溶液 (20ml) と酢酸エチル (100ml) を加え、30分

攪拌した。酢酸エチル層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をエタノール (30ml) に溶解し、5N水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、2.5時間加熱還流した。混合液を濃縮し、残渣を酢酸エチルと水に分配して、酢酸エチル抽出を行った。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、2,2-ジメチル-1-(ピペリジン-4-イル)-6-メトキシインドリンを含む黄色油状混合物 0.91gを得た。

この混合物と4-フルオロフェネチルブロミド (0.8g) をN,N-ジメチルホルムアミド (20ml) 中、炭酸カリウム (1.5g) の存在下、70℃で6時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルと水に分配し、酢酸エチル抽出を行った。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を高速液体クロマトグラフィー (ODSカラム、アセトニトリル/水/70%過塩素酸系) で精製した。溶媒を濃縮後、アルカリ性とし、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥後、濃縮して淡黄色油状の標題化合物 0.31gを得た。

これを常法に従ってシュウ酸塩とし、淡緑青色粉末を得た。

シュウ酸塩：

融点； 228℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.22 (6H, s), 1.58-1.69 (2H, m), 2.50-2.75 (4H, m), 2.94-3.11 (4H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.36-3.61 (3H, m), 3.66 (3H, s), 6.01 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.22 (1H, s), 6.82 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.14-7.24 (2H, m), 7.30-7.38 (2H, m).

ESI-Mass ; 383 (MH $^+$ ).

実施例397 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-メチルウレイド)メチルインドールの合成

実施例132で得た1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドリン(0.09g)の酢酸エチル(10ml)溶液に、氷冷下、メチルイソシアネート(0.02g)を滴下し、室温で1時間攪拌した。析出した沈殿物を濾取し、エーテル/ヘキサンで洗浄後、乾燥して、白色粉末の標題化合物 0.07gを得た。(収率; 67%)

融点; 192℃(分解)

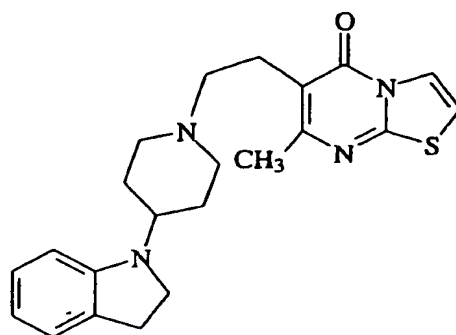
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm): 1.88-2.04 (4H, m), 2.19-2.27 (2H, m), 2.54-2.61 (2H, m), 2.57 (3H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 2.74-2.80 (2H, m), 3.09 (2H, br-d), 4.25-4.34 (1H, m), 4.28 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.73-5.78 (1H, m), 6.26-6.32 (1H, m), 6.40 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.08-7.14 (2H, m), 7.27-7.32 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.44-7.48 (2H, m).

ESI-Mass; 409 (MH $^+$ ).

尚、実施例294から397の化合物の化学式については、後に示した。

参考例1 1-[1-[2-(5-オキソ-7-メチル-5H-ピリミジノ[2,1-b][1,3]チアゾール-6-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリンの合成

[W096/23784号公報に開示された化合物5 (Co. No. 5)]



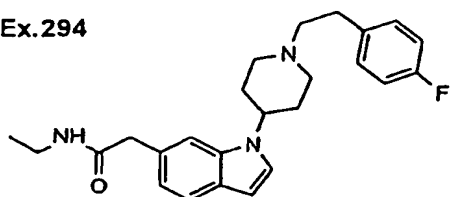
1-[1-(2-アミノエチル)ピペラジン-4-イル]インドリン (192mg) を DMF (5ml) に溶解し、7-メチル-6-(2-クロロエチル)-5H-ピリミジノ [2,1-b] [1,3]チアゾール-5-オン (239mg) およびトリエチルアミン (0.159ml) を加え、80℃で11時間、100℃で8時間加熱攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/塩化メチレン系) で精製して、油状の標題化合物 (46mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm)

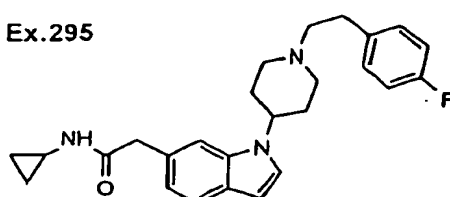
1.60-1.89 (6H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.51-2.58 (2H, m), 2.82-2.88 (2H, m), 2.94 (2H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 3.14-3.22 (2H, m), 3.39 (2H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 3.36-3.44 (1H, m), 6.41 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.60 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 7.01-7.07 (2H, m), 7.91 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ).

FAB-Mass ; 395 (MH $^+$ ).

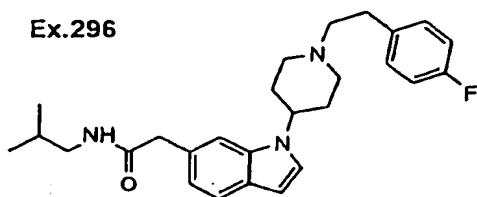
Ex.294



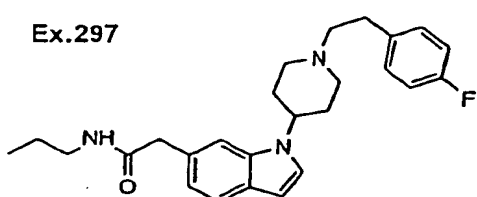
Ex.295



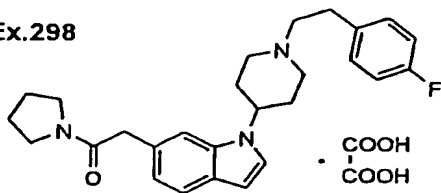
Ex.296



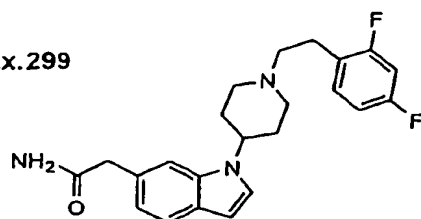
Ex.297



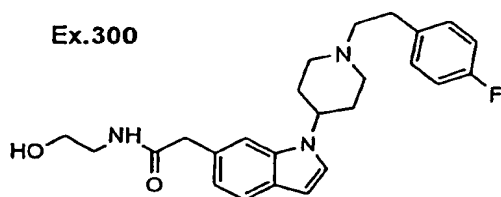
Ex.298



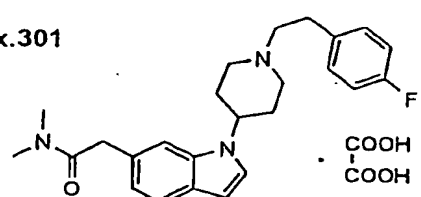
Ex.299



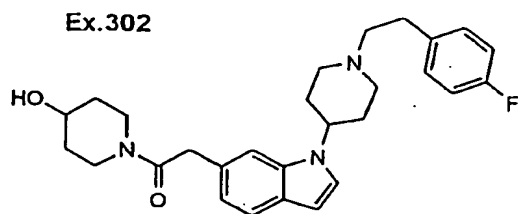
Ex.300



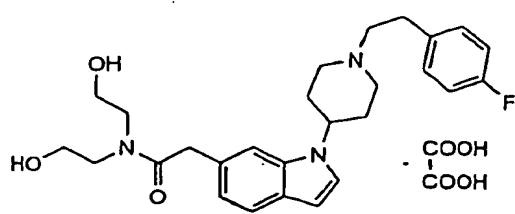
Ex.301



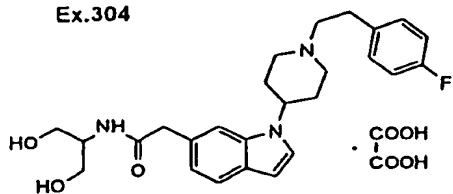
Ex.302



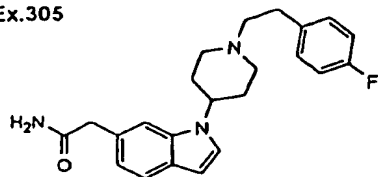
Ex.303



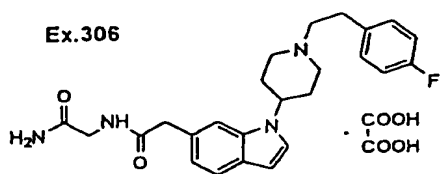
Ex.304



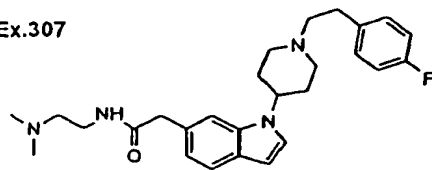
Ex.305



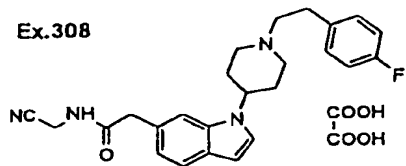
Ex.306



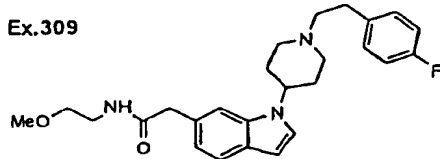
Ex.307



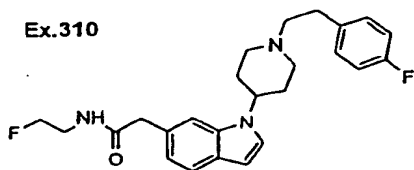
Ex.308



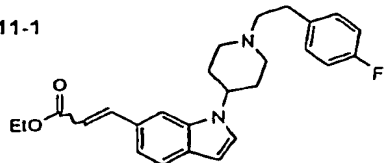
Ex.309



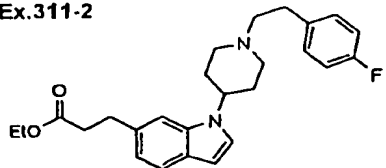
Ex.310



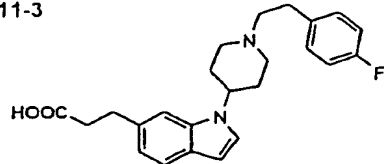
Ex.311-1



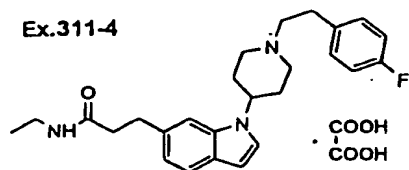
Ex.311-2



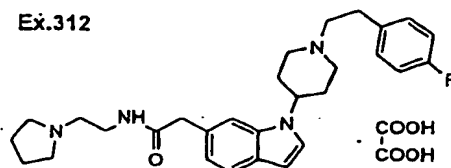
Ex.311-3



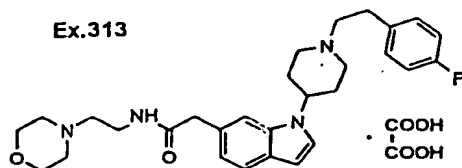
Ex.311-4



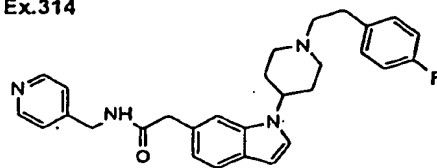
Ex.312



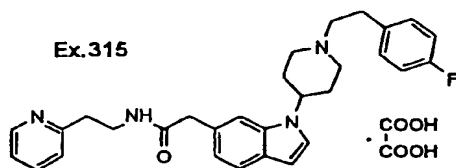
Ex.313



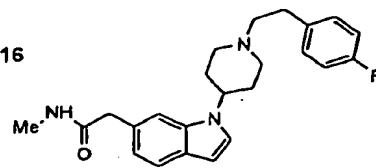
Ex.314



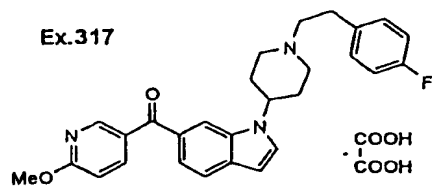
Ex.315



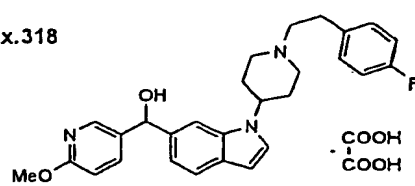
Ex.316



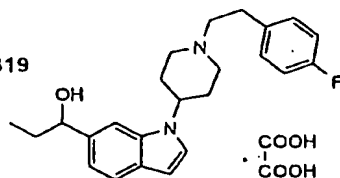
Ex.317



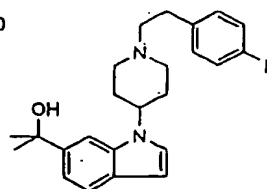
Ex.318



Ex.319

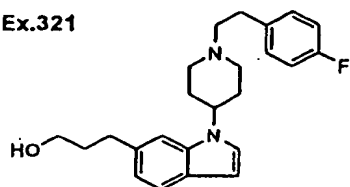


Ex.320

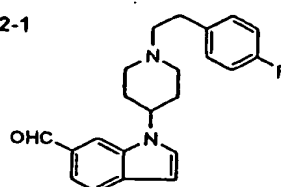




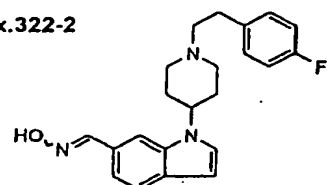
Ex.321



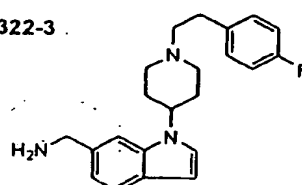
Ex.322-1



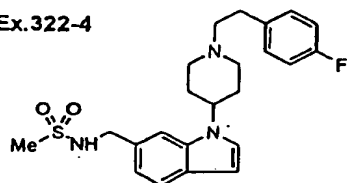
Ex.322-2



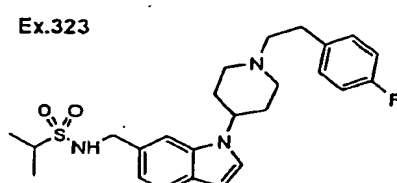
Ex.322-3



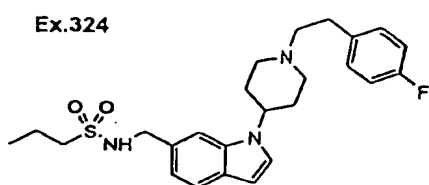
Ex.322-4



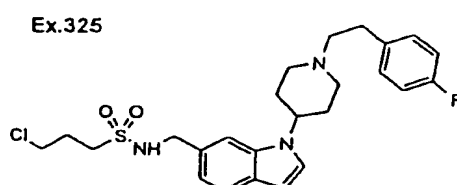
Ex.323



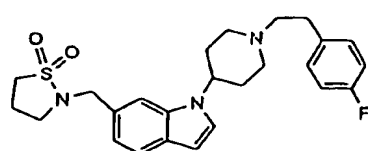
Ex.324



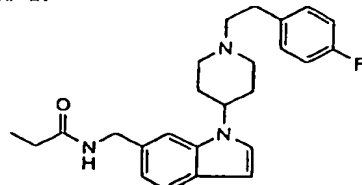
Ex.325



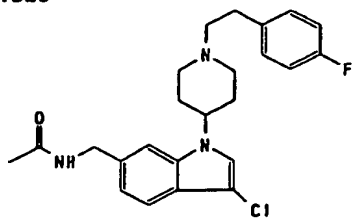
Ex.326



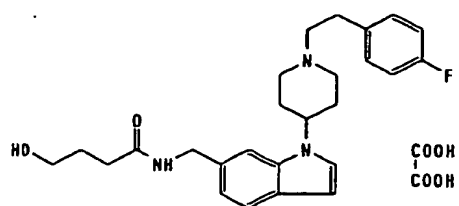
Ex.327



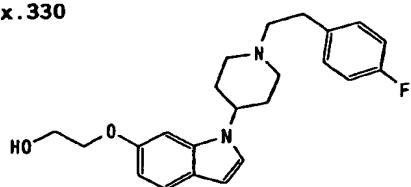
Ex. 328



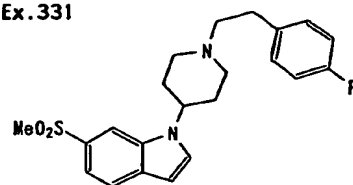
Ex. 329



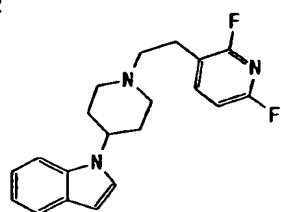
Ex. 330



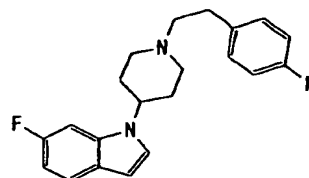
Ex. 331



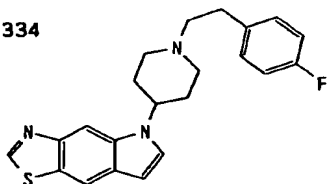
Ex. 332



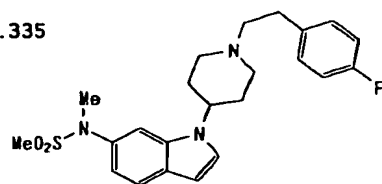
Ex. 333



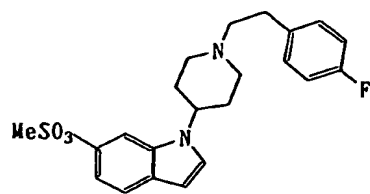
Ex. 334



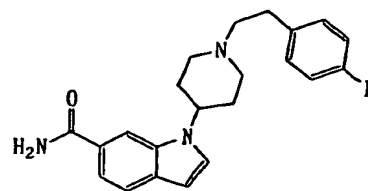
Ex. 335



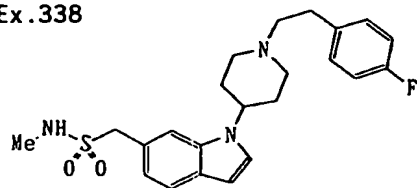
Ex. 336



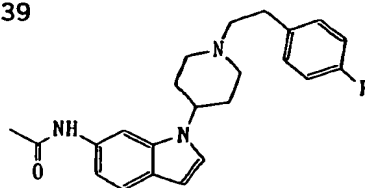
Ex. 337



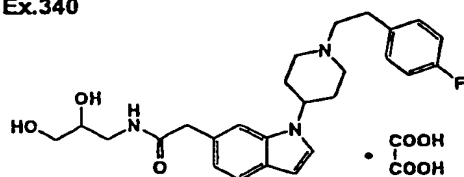
Ex. 338



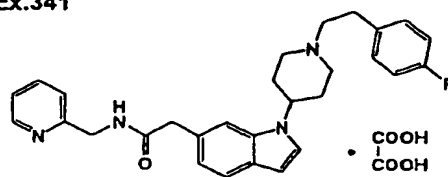
Ex. 339



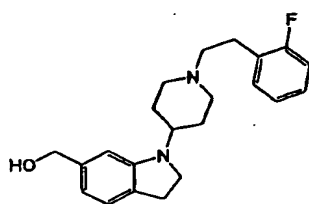
Ex.340



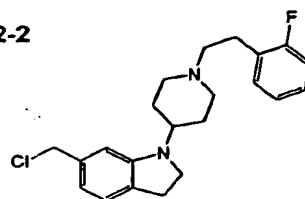
Ex.341



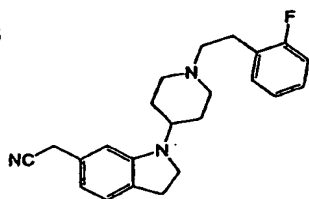
Ex.342-1



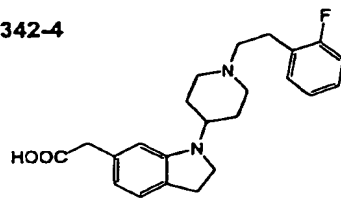
Ex.342-2



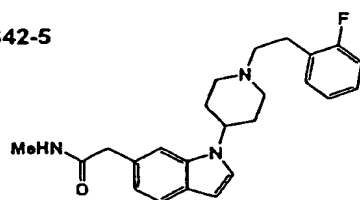
Ex.342-3



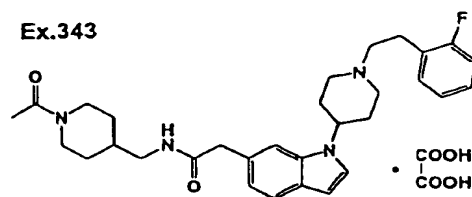
Ex.342-4



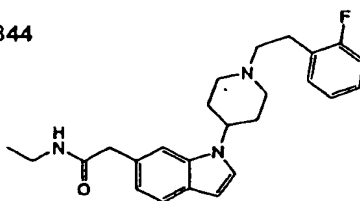
Ex.342-5



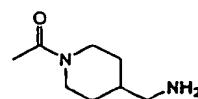
Ex.343



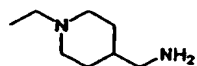
Ex.344



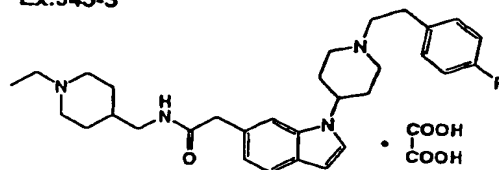
Ex.345-1



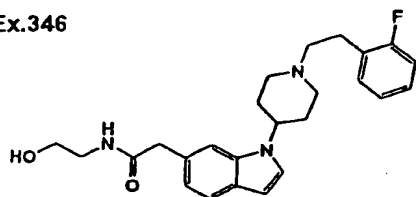
Ex.345-2



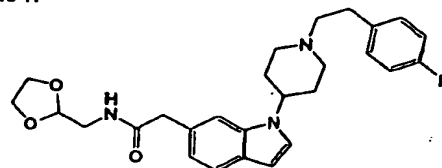
Ex.345-3



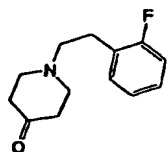
Ex.346



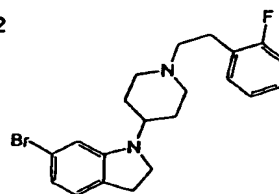
Ex.347



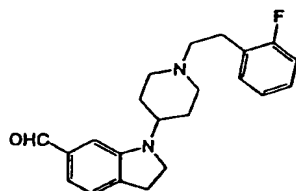
Ex.348-1



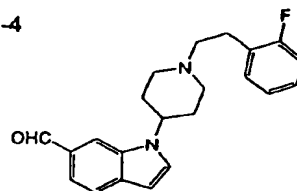
Ex.348-2



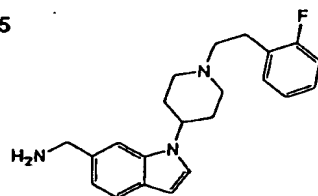
Ex.348-3



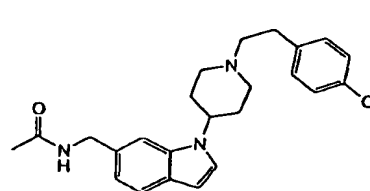
Ex.348-4



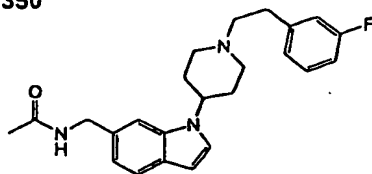
Ex.348-5



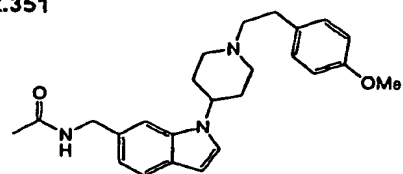
Ex.349



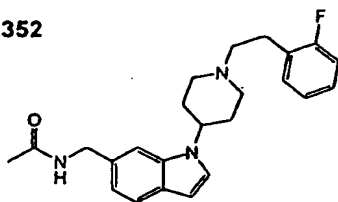
Ex.350



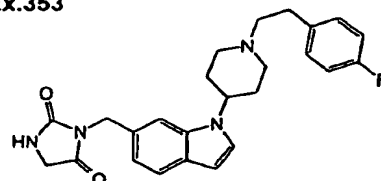
Ex.351



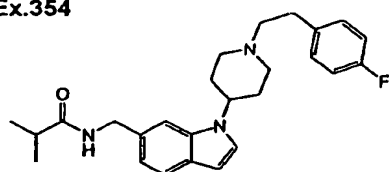
Ex.352



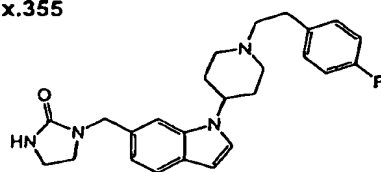
Ex.353



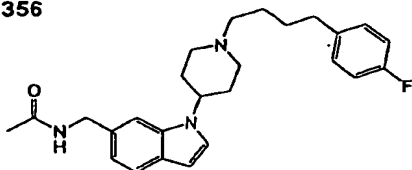
Ex.354



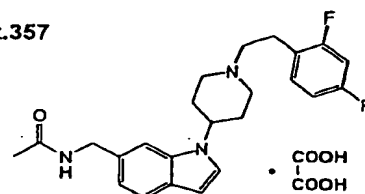
Ex.355



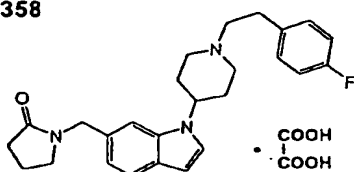
Ex.356



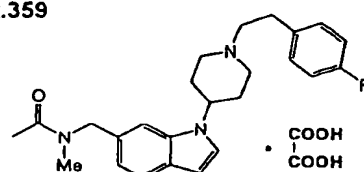
Ex.357



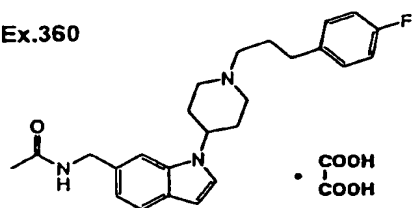
Ex.358



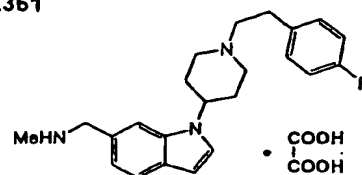
Ex.359



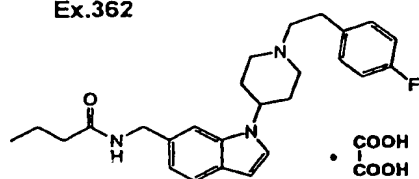
Ex.360



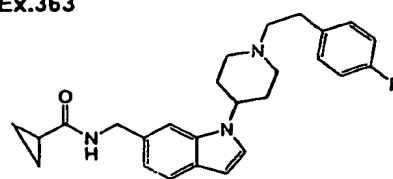
Ex.361



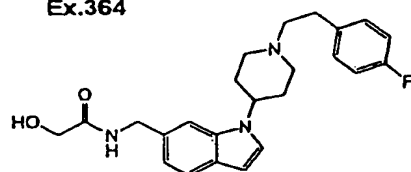
Ex.362



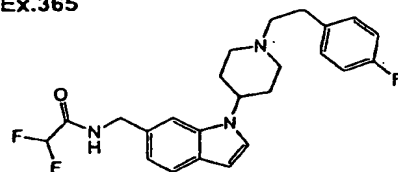
Ex.363



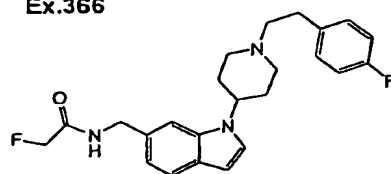
Ex.364



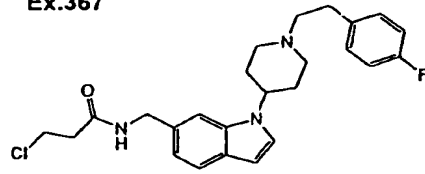
Ex.365



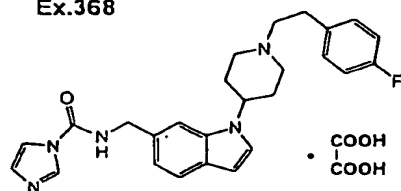
Ex.366



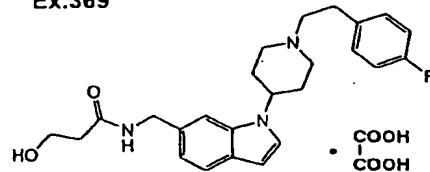
Ex.367



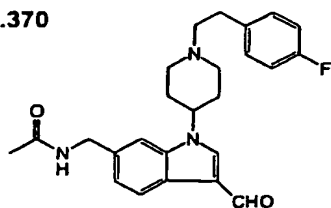
Ex.368



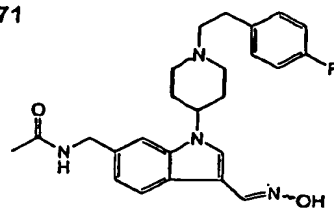
Ex.369



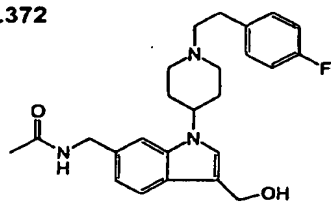
Ex.370



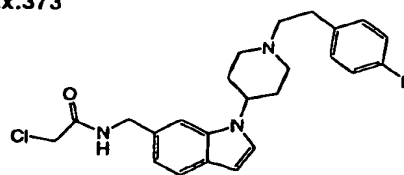
Ex.371



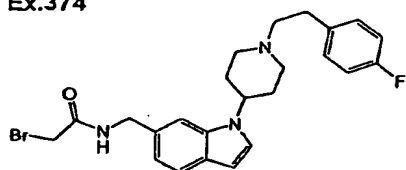
Ex.372



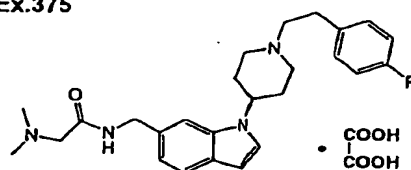
Ex.373



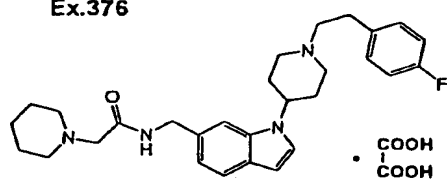
Ex.374



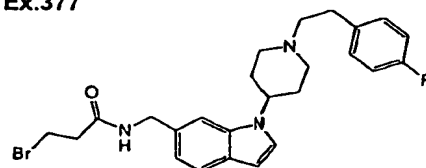
Ex.375



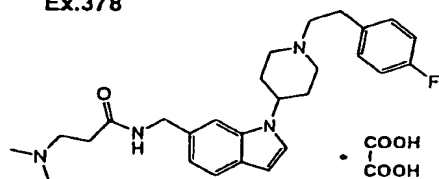
Ex.376



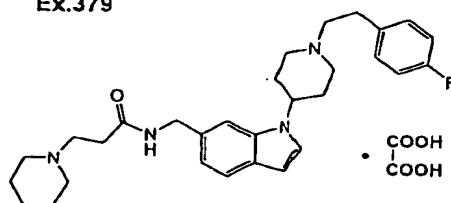
Ex.377



Ex.378

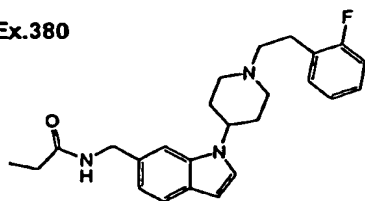


Ex.379

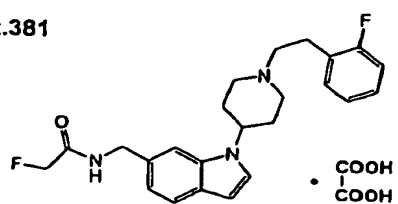




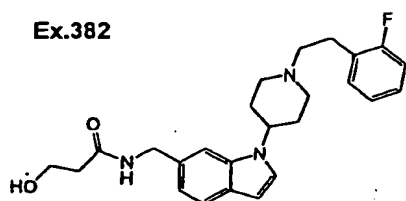
Ex.380



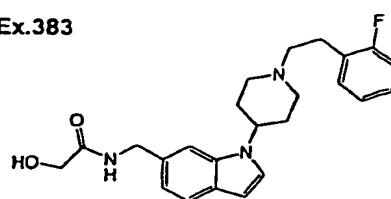
Ex.381



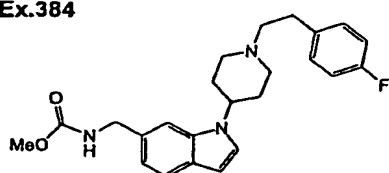
Ex.382



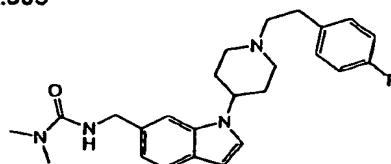
Ex.383



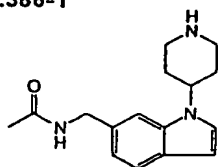
Ex.384



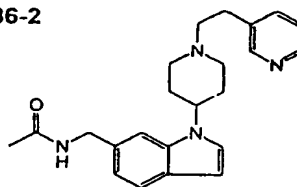
Ex.385



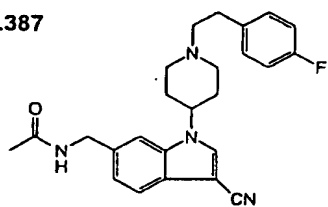
Ex.386-1



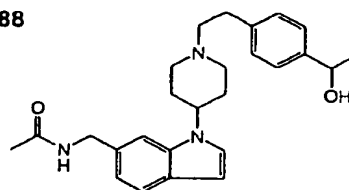
Ex.386-2



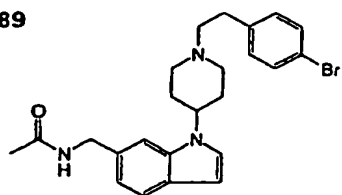
Ex.387



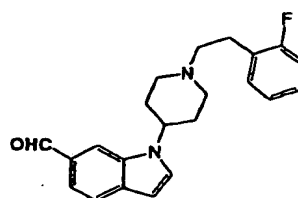
Ex.388



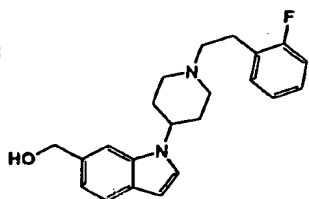
Ex.389



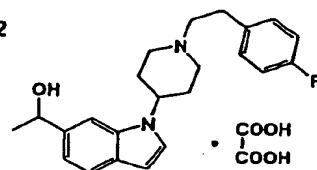
Ex.390



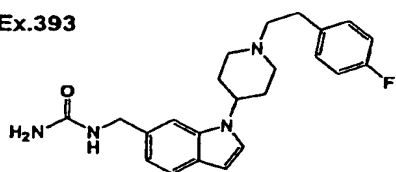
Ex.391



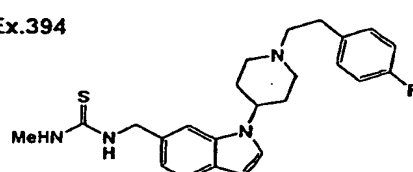
Ex.392



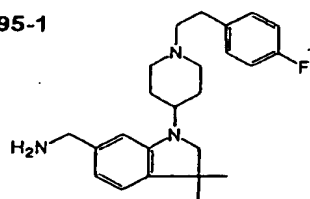
Ex.393



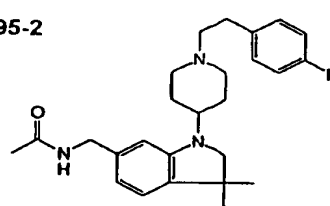
Ex.394



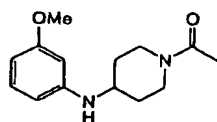
Ex.395-1



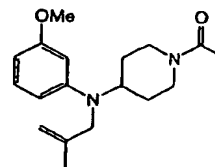
Ex.395-2



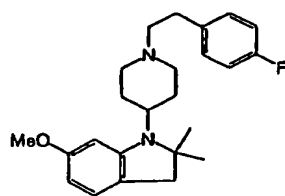
Ex.396-1



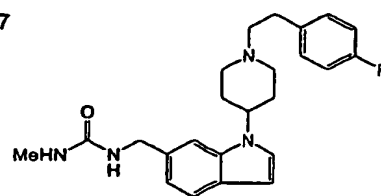
Ex.396-2



Ex.396-3

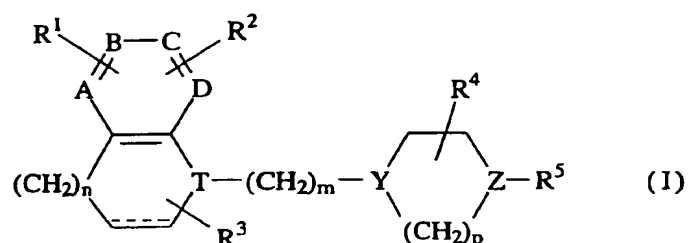


Ex.397



## 請求の範囲

1. 下記一般式で表される1,4-置換環状アミン誘導体 (I) またはその薬理学的に許容される塩。



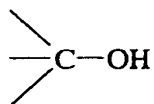
{ 式中、A、B、C、Dは同一または相異なってメチン基または窒素原子を意味し、うち2以上がメチン基である。

下記一般式で表される結合は、単結合または二重結合を意味する。

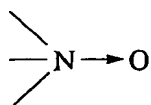


Tは、メチン基または窒素原子を意味する。

Y、Zは同一または相異なって、メチン基、窒素原子、式



で表される基または式



で表される基を意味し、少なくとも一方は窒素原子である。

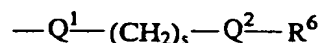
$R^1$ 、 $R^2$ は、同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキルスルホニルアミノアルキル基、低級ハロゲン化アルキルスルホニルアミノアルキル基、2-ピロリジノン-1-イル基、1-ヒドロキシ-1-(メトキシピリジル)メチル基、メトキシピリジルカルボニル基、1,3-プロパンスルタム-2-イル基、低級ヒドロキシピペリジルカルボニルアルキル基、低級ヒドロキシアルキルアミドアルキル基、低級ハロゲン化アルキルアミドアルキル基、低級ジハロゲン化アルキルアミドアルキル基、低級ヘテロアリールアミドアルキル基、低級ヒドロキシアルキルアミドアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アシル基、低級アルコキシアルコキシ基、シアノ基、低級アルキルスルホニル基、スルホニルアミド基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、N-低級アルキルアルキルスルホニルアミノ基、低級アシルアミノ基、置換されていてもよいアミノアルキル基、窒素原子が置換されていてもよい低級アシルアミノアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ヒドロキシイミノメチル基、(2-ピロリドン-1-イル)メチル基、(2-ピペリドン-1-イル)メチル基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基、シクロアルキルカルボニルアミノアルキル基、置換されていてもよいウレイド基、置換されていてもよいウレイド低級アルキル基、スクシイミド基、(スクシイミド-1-イル)低級アル

キル基、アミド基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルバモイル低級アルキル基、置換されていてもよいチオカルバモイル低級アルキル基、ホルミル基、芳香族アシル基、ヘテロアリールカルボニル基、ハロゲン化低級アルキル基、(2-イミダゾリジノン-1-イル)メチル基、(2,4-イミダゾリジンジオン-3-イル)メチル基、(2-オキサゾリドン-3-イル)メチル基、(グルタリイミド-1-イル)メチル基、置換されていてもよいヘテロアリールヒドロキシアルキル基、シアノ低級アルキル基、1-ヒドロキシ低級シクロアルキル基、(2,4-チアゾリジンジオン-3-イル)メチル基、置換されていてもよい4-ピペリジルメチル基、ヘテロアリールアシル基、ピロリジニルカルボニル低級アルキル基、置換されていてもよいアミノスルホニルアルキル基、カルボキシ低級アルキル基または低級アルキルアミドアルキル基を意味する。また $R^1$ と $R^2$ で置換されていてもよい脂環、置換されていてもよいヘテロ環またはアルキレンジオキシ基を形成してもよく、さらにこれらの環は置換されていてもよい。

$R^3$ は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ホルミル基、置換されていてもよいアラキルオキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、置換されていてもよいスルファモイル基または窒素原子が置換されていてもよいスルファモイル低級アルキル基を意味する。

$R^4$ は、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、アリール基が置換されていてもよいアリールオキシアルキル基またはアリール基が置換されていてもよいアラキルオキシアルキル基を意味する。

$R^5$ は、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、芳香族アシル基または式



で表される基を意味する。

[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ は共に単結合であるか、またはいずれか一方が単結合であり、他方が酸素原子、カルボニル基、式  $-NHCO-$  で表される基、式  $-NHSO_2-$  で表される基または式  $>CH-R^7$  で表される基(式中 $R^7$ は水酸基、低級アルキル基またはハロゲン原子を意味する。)を意味する。

$s$ は、0または1~6の整数を意味する。

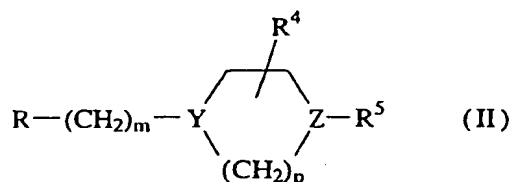
$R^6$ は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいベンゾヘテロアリール基、1,4-ベンゾジオキサニル基、1,3-ベンゾジオソリル基、ピンズチアゾリル基またはシアノ基から選ばれた基を意味する。]

$n$ は、0または1~3の整数を意味する。

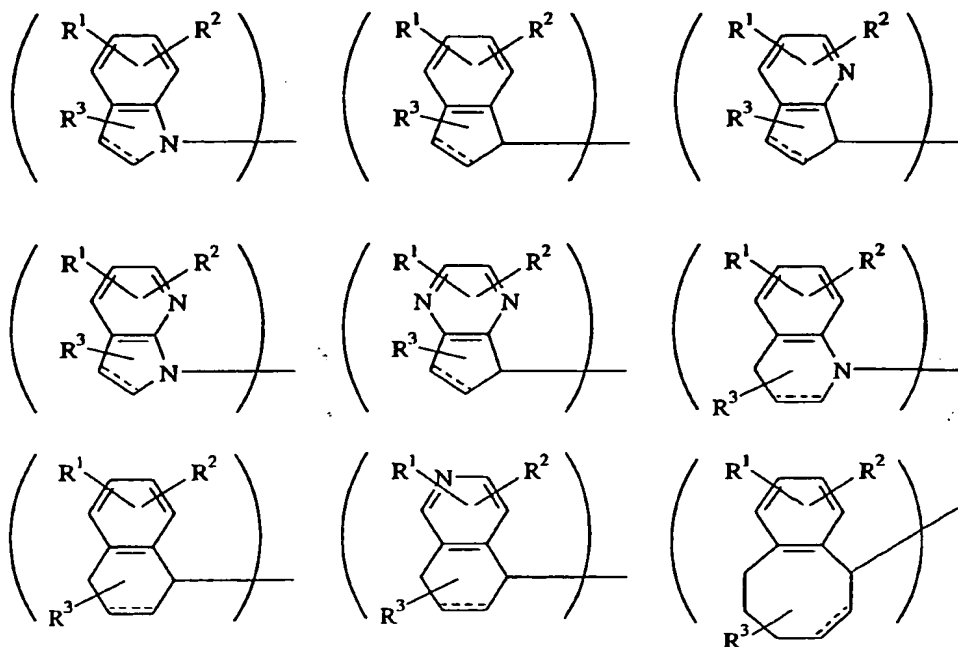
$m$ は、0または1~6の整数を意味する。

$p$ は、1~3の整数を意味する。]

2. 下記一般式で表される1,4-置換環状アミン誘導体(II)またはその薬理学的に許容される塩。



[式中、Rは下記置換基から選ばれた1種を意味し、



(式中、下記一般式で表される結合、



および $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ は前記と同様の意味を有する。)

$R^4$ 、 $R^5$ 、Y、Z、m、pは前記と同様の意味を有する。]

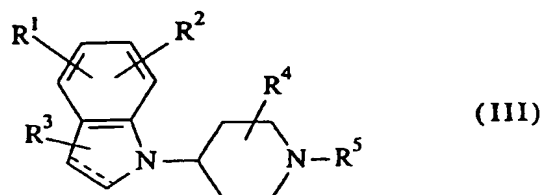
3. mが0であり、pが2である請求項1または2記載の1,4-置換環状アミン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

4. Yがメチン基であり、Zが窒素原子である請求項1ないし3記載の1,4-置換環状アミン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

5. 下記一般式で表される請求項1ないし4記載の1,4-置換環状ア



ミン誘導体 (III) またはその薬理学的に許容される塩。

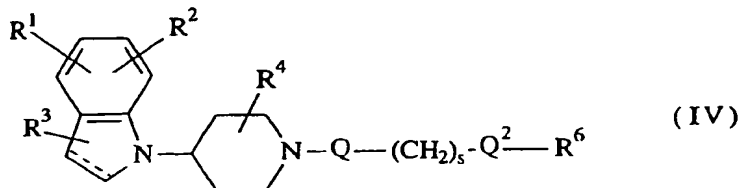


(式中、下記一般式で表される結合、



および  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  は前記と同様の意味を有する。)

6. 下記一般式で表される請求項 1 ないし 5 記載の 1,4-置換環状アミン誘導体 (IV) またはその薬理学的に許容される塩。

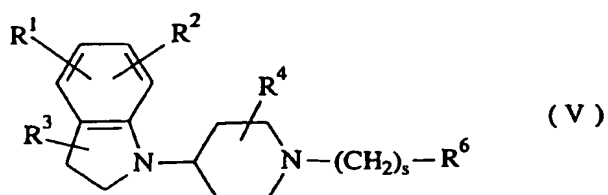


(式中、下記一般式で表される結合、



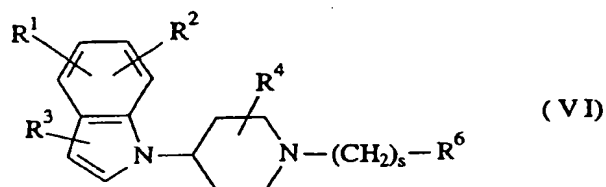
および  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $s$  は前記と同様の意味を有する。)

7. 下記一般式で表される請求項 6 記載の 1,4-置換環状アミン誘導体 (V) またはその薬理学的に許容される塩。



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $s$ は前記と同様の意味を有する。)

8. 下記一般式で表される請求項6記載の1,4-置換環状アミン誘導体 (VI) またはその薬理学的に許容される塩。



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $s$ は前記と同様の意味を有する。)

9. 下記化合物から選択された1種である請求項1ないし8記載の1,4-置換環状アミン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- (1) 1-[1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]インドリン
  - (2) 1-[1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]インドリン
  - (3) 1-[1-(フェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
  - (4) 1-[1-(4-ブromoフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
  - (5) 1-[1-(3-クロロフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
  - (6) 1-[1-(4-クロロフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
  - (7) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
  - (8) 1-[1-(3-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン

- (9) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (10) 1-[1-(2, 4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (11) 1-[1-(3, 4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (12) 1-[1-(3, 5-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (13) 1-[1-(4-フルオロフェニルプロピル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (14) 1-[1-[2-(4-フルオロフェニル)プロピル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (15) 1-[1-(4-フルオロフェニルブチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (16) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]メチルインドリン
- (17) 1-[2-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]エチル]インドリン
- (18) 1-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (19) 1-[1-(3-メトキシフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (20) 1-[1-(4-ヒドロキシフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (21) 1-[1-(4-シアノフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (22) 1-[1-(3-ヒドロキシメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]

インドリン

(23) 1-[1-(4-ヒドロキシメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]

インドリン

(24) 1-[1-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェネチル]ピペリジン-4-イル]インドリン

(25) 1-[4-[(1-ヒドロキシエチル)フェネチル]ピペリジン-4-イル]インドリン

(26) 1-[1-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェネチル]ピペリジン-4-イル]インドリン

(27) 1-[1-(4-トリフルオロメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン

(28) 1-[1-(4-メタンサルホニルフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン

(29) 1-[1-(4-ニトロフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン

(30) 1-[1-(4-アミノフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン

(31) 1-[1-(4-メチルサルホニルアミノフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリンおよび1-[1-[4-ビス(メチルサルホニル)アミノフェネチル]ピペリジン-4-イル]インドリン

(32) 1-[1-(4-アセトアミドフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン

(33) 1-[1-(4-エチルアミノフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン

(34) 1-[1-(4-ヒドロキシイミノメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドリン

(35) 1-[1-(4-アミノメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]イン

ドリン

(36) 1-[1-(4-アセトアミドメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]

インドリン

(37) 1-[1-(4-クロロアセトアミドメチルフェネチル)ピペリジン

-4-イル]インドリン

(38) 1-[1-(4-メタンスルホニルアミノメチルフェネチル)ピペリ

ジン-4-イル]インドリン

(39) 1-[1-(4-プロピオニルアミノメチルフェネチル)ピペリジン

-4-イル]-3-メチルインドリン

(40) 1-[1-(4-カルバモイルフェネチル)ピペリジン-4-イル]イン

ドリン

(41) 1-[1-(4-N-イソプロピルカルバモイルメチルフェネチル)ピ

ペリジン-4-イル]インドリン

(42) 1-[1-(4-スルファモイルフェネチル)ピペリジン-4-イル]イ

ンドリン

(43) 1-[3-[(2-ヒドロキシエトキシ)フェネチル]ピペリジン-4-イ

ル]インドリン

(44) 1-[1-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェネチル]ピペリジ

ン-4-イル]インドリン

(45) 1-[1-[3,4-ジ(ヒドロキシメチル)フェネチル]ピペリジン-4

-イル]インドリン

(46) 1-[1-[3,4-(メチレンジオキシ)フェネチル]ピペリジン-4-イ

ル]インドリン

(47) 1-[1-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)エチル]ピペ

リジン-4-イル]インドリン

- (48) 1-[1-[2-(4-メトキシフェニルスルホニルアミノ)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (49) 1-[1-[2-(4-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (50) 1-[1-[2-(2-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (51) 1-[1-[2-(3-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (52) 1-[1-[2-(2-メトキシ-5-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (53) 1-[1-[2-(3-メトキシピリジン-5-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (54) 1-[1-[2-(2-シアノピリジン-5-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (55) 1-[1-[2-(2-ヒドロキシメチルピリジン-5-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (56) 1-[1-[2-(3-ヒドロキシメチルピリジン-5-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (57) 1-[1-(2,6-ジフルオロ-3-ピリジルエチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (58) 1-[1-[2-(2-チエニル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (59) 1-[1-[2-(3-チエニル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (60) 1-[1-(2-チアゾリルエチル)ピペリジン-4-イル]インドリン

- (61) 1-[1-(4-メチル-5-チアゾリルエチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (62) 1-[1-[(インドール-3-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (63) 1-[1-[2-(6-ベンゾチアゾリル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (64) 1-[1-(5-メトキシ-2-チエニル)エチルピペリジン-4-イル]インドリン
- (65) 1-[1-(2-メトキシ-5-チアゾイル)エチルピペリジン-4-イル]インドリン
- (66) 1-[1-(2-シアノ-5-チアゾリル)エチルピペリジン-4-イル]インドリン
- (67) 1-(1-ピラジニルエチルピペリジン-4-イル)インドリン
- (68) 1-[1-[2-(4-ブロモピラゾール-1-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (69) 1-[1-[3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (70) 1-[1-[3-(4-ヒドロキシメチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (71) 1-[1-[3-(4-ヒドロキシエチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (72) 1-[1-[4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (73) 1-[1-[4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシブチル]ピペリジン-4-イル]インドリン

- (74) 1-[1-(フタルイミド-1-イル)エチルピペリジン-4-イル]インドリン
- (75) 1-[1-(4-フルオロベンザミド)エチルピペリジン-4-イル]インドリン
- (76) 1-[1-[1-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパン-2-イル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (77) 1-[1-[(1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (78) 1-[1-[3-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル]インドリン
- (79) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)-3-メチルピペリジン-4-イル]インドリン
- (80) 1-(1-ベンジル-3-ヒドロキシメチルピペリジン-4-イル)インドリン
- (81) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)-3-ヒドロキシメチルピペリジン-4-イル]インドリン
- (82) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)-3-ヒドロキシメチルピペリジン-4-イル]インドリン
- (83) 1-[2-(4-アセトアミドメチルフェニル)エチル]-4-(インダン-1-イル)ピペリジン-1-オキシド
- (84) 1-[1-エチル-3-(4-フルオロフェノキシメチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (85) 1-[1-エチル-3-(4-フルオロベンジルオキシメチル)ピペリジン-4-イル]インドリン
- (86) 1-[1-エチル-3-(4-フルオロベンジルオキシメチル)ピペリジ



ン-4-イル]インドリン

(87) 1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)インドリン-7-カルバルデ  
ヒド

(88) 1-[1-(4-*t*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-6-プロ  
モインドリン

(89) 1-[1-(4-*t*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒド  
ロキシメチルインドリン

(90) 1-[1-(4-*t*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-6-アミ  
ノメチルインドリン

(91) 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-プロモインドリン

(92) 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-フルオロインドリン

(93) 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-ホルミルインドリン

(94) 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-ヒドロキシイミノメチ  
ルインドリン

(95) 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-アミノメチルインドリ  
ン

(96) 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-アセトアミドメチルイ  
ンドリン

(97) 1-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセト  
アミドメチルインドリン

(98) 1-[1-(4-クロロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトア  
ミドメチルインドリン

(99) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-5-メトキ  
シインドリン

(100) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロ

モインドリン

(101) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロ

モインドリン

(102) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-クロ

ロインドリン

(103) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-フル

オロインドリン

(104) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒド

ロキシインドリン

(105) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-4-メト

キシインドリン

(106) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メト

キシインドリン

(107) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-7-メト

キシインドリン

(108) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6, 7-ジ

メトキシインドリン

(109) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ニト

ロインドリン

(110) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミ

ノインドリン

(111) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メチ

ルアミノインドリン

(112) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-エチ

ルアミノインドリン

- (113) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-イソ  
プロピルアミノインドリン
- (114) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ジメ  
チルアミノインドリン
- (115) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセ  
トアミドインドリン
- (116) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メタ  
ンスルホニルアミノインドリン
- (117) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-エタ  
ンスルホニルアミノインドリン
- (118) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロ  
パンスルホニルアミノインドリン
- (119) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(4-フ  
ルオロベンゼンスルホニルアミノ)インドリン
- (120) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(N-メ  
チルメタンスルホニルアミノ)インドリン
- (121) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒド  
ロキシエトキシインドリン
- (122) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メタ  
ンスルホニルオキシインドリン
- (123) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-7-ヒド  
ロキシエトキシインドリン
- (124) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-シア  
ノインドリン
- (125) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カル

バモイルインドリン

(126) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ピロリルカルボニル)インドリン

(127) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセチルインドリン

(128) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メタンスルホニルインドリン

(129) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-チオカルバモイルメチルインドリン

(130) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミルインドリン

(131) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシミノメチルインドリン

(132) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドリン

(133) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドリン

(134) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドリン

(135) 1-[1-(3-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドリン

(136) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシメチルインドリン

(137) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシエチル)インドリン

- (138) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシプロピル)インドリン
- (139) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)インドリン
- (140) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシシクロブチル)インドリン
- (141) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシシクロペンチル)インドリン
- (142) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-クロロメチルインドリン
- (143) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-フルオロメチルインドリン
- (144) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-フルオロエチル)インドリン
- (145) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-シアノメチルインドリン
- (146) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルボキシメチルインドリン
- (147) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルバモイルメチルインドリン
- (148) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(メチルカルバモイルメチル)インドリン
- (149) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(エチルカルバモイルメチル)インドリン
- (150) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(n-ブ

ロピルカルバモイルメチル)インドリン

(151) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(イソ  
プロピルカルバモイルメチル)インドリン

(152) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(イソ  
ブチルカルバモイルメチル)インドリン

(153) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(n-ブ  
チルカルバモイルメチル)インドリン

(154) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(シク  
ロプロピルカルバモイルメチル)インドリン

(155) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(テト  
ラメチレンカルバモイルメチル)インドリン

(156) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロ  
ピオニルアミノメチルインドリン

(157) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(n-ブ  
チリル)アミノメチルインドリン

(158) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-イソ  
ブチリルアミノメチルインドリン

(159) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-シク  
ロプロパンカルボキサミドメチルインドリン

(160) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メチ  
ルスルホニルアミノメチルインドリン

(161) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ウレ  
イドメチルインドリン

(162) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-N-メ  
チルアミノメチルインドリン

- (163) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-N-メチルアセトアミドメチルインドリン
- (164) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(N-メチルスルファモイルメチル)インドリン
- (165) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-アセトアミドエチル)インドリン
- (166) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドエチルインドリン
- (167) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[(ピペリジン-4-イル)メチル]インドリン
- (168) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)メチル]インドリン
- (169) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[(1-エチルピペリジン-4-イル)メチル]インドリン
- (170) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]インドリン
- (171) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-ピリジル)インドリン
- (172) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-チアゾリル)インドリン
- (173) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-メチルピロール-2-イル)インドリン
- (174) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-ピリジル)メチル]インドリン
- (175) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-

(2-ピリジル)メチル]インドリン

(176) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(3-ピリジル)メチル]インドリン

(177) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-(3-ピリジル)メチル]インドリン

(178) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシ-4-ピリジルメチル)インドリン

(179) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(4-ピリジルメチル)インドリン

(180) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-ピリジルカルボニル)インドリン

(181) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-ピリジル)エチル]インドリン

(182) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-(2-ピリジル)エチル]インドリン

(183) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-ピリジルカルボニル)インドリン

(184) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-メトキシピリジン-3-イル)メチル]インドリン

(185) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-(2-メトキシピリジン-3-イル)メチル]インドリン

(186) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-メトキシピリジン-6-イル)メチル]インドリン

(187) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-(2-メトキシピリジン-6-イル)メチル]インドリン



- (188) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-メトキシピリジン-5-イル)メチル]インドリン
- (189) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-(2-メトキシピリジン-5-イル)メチル]インドリン
- (190) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-ピリドン-5-イル)メチル]インドリン
- (191) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-ジメチルアミノピリジン-5-イル)メチル]インドリン
- (192) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-クロロピリジン-5-イル)メチル]インドリン
- (193) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-(2-チアゾリル)-1-ヒドロキシメチル]インドリン
- (194) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-チアゾリルカルボニル)インドリン
- (195) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-(4-チアゾリル)-1-ヒドロキシメチル]インドリン
- (196) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-(5-チアゾリル)-1-ヒドロキシメチル]インドリン
- (197) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(ピリミジン-2-イル)メチル]インドリン
- (198) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(ピリミジン-5-イル)メチル]インドリン
- (199) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[1-ヒドロキシ-1-(2-ピロリル)メチル]インドリン

- (200) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-N, N-ジメチルアミノメチルインドリン
- (201) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(4-フルオロフェニル)インドリン
- (202) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-ピロリドン-1-イル)メチルインドリン
- (203) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-ペリドン-1-イル)メチルインドリン
- (204) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(サクシニミド-1-イル)メチルインドリン
- (205) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(グルタルイミド-1-イル)メチルインドリン
- (206) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-イミダゾリドニル)メチルインドリン
- (207) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2, 4-イミダゾリジンジオン-3-イル)メチルインドリン
- (208) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-オキサゾリドン-3-イル)メチルインドリン
- (209) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2, 4-チアゾリジンジオン-3-イル)メチルインドリン
- (210) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(ピロール-1-イル)メチルインドリン
- (211) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(イミダゾール-1-イル)メチルインドリン
- (212) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1, 2,

3-トリアゾール-1-イル)メチルインドリンおよび1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)メチルインドリン

(213) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1,2,4-トリアゾール-2-イル)メチルインドリン

(214) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-チアゾリル)メチルインドリン

(215) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-3-(4-メトキシベンジル)インドリン

(216) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-3-メチルインドリン

(217) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-5-クロロ-6-アミノインドリン

(218) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-5-クロロ-6-メタンスルホニルアミノインドリン

(219) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-5-クロロ-6-メトキシインドリン

(220) 1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノインドリン

(221) 1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メタンスルホニルアミノインドリン

(222) 1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドインドリン

(223) 1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ブロモインドリン

- (224) 1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドリン
- (225) 1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルバモイルメチルインドリン
- (226) 1-[1-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドリン
- (227) 1-[1-[4-(4-フルオロフェニル)ブチル]ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドリン
- (228) 1-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メトキシインドリン
- (229) 1-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-フルオロインドリン
- (230) 1-[1-(4-スルファモイルフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メトキシインドリン
- (231) 1-[1-(4-フルオロフェノキシプロピル)ピペリジン-4-イル]-6-プロモインドリン
- (232) 1-[1-(4-フルオロフェノキシプロピル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドリン
- (233) 1-[1-[2-(6-ベンゾチアゾリル)エチル]ピペリジン-4-イル]-6-メトキシインドリン
- (234) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]チアゾロ[5,4-f]インドリン
- (235) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノチアゾロ[5,4-f]インドリン
- (236) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-7-ヒド

ロキシ-(4a, 7a)-シクロヘキサノインドリンおよび1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-4-ヒドロキシ-(3b, 6a)-シクロヘキサノインドリン

(237) 1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-6-(4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)インドリン

(238) 1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-6-(4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)インドリン

(239) 1-(1-エチルピペリジニル)-4-(4-フルオロフェニル)インドリン

(240) 1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)インドリン

(241) 1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)インドリン

(242) 1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-3-(4-メトキシベンジル)インドリン

(243) 1-[(1-エチルピペリジン-4-イル)メチル]-3-(4-メトキシベンジル)インドリン

(244) 1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-3-(4-フルオロベンジル)インドリン

(245) 1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-3-(3-ピリジルメチル)インドリン

(246) 1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-3-(3-メトキシフェネチル)インドリン

(247) 1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-3-(3-フルオロフェネチル)インドリン

- (248) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]インダン
- (249) 1-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-4-イル]インダン
- (250) 1-[4-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペラジン-1-イル]-6-メトキシインダン
- (251) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-メトキシインダン
- (252) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-エトキシカルボキシアミノインダン
- (253) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-メチルアミノインダン
- (254) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-[メチル-(4-トリフルオロベンジル)アミノ]インダン
- (255) 7-[4-ヒドロキシ-1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-5,6-ジヒドロ-7H-ピリンジン
- (256) 7-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イリデン]-5,6-ジヒドロピリンジン
- (257) 7-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-5,6-ジヒドロ-7H-ピリンジン
- (258) 7-[4-(4-フルオロフェネチル)ピペラジン-1-イル]-5,6-ジヒドロ-7H-ピリンジン
- (259) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-クロロ-7-アザインドリン
- (260) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-7-アザインドリン
- (261) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-フルオロ-7-アザインドリン
- (262) 1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-

## クロロ-7-アザインドリン

(263) 1-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-クロロ-7-アザインドリン

(264) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アザインドリン

(265) 5-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イリデン]-7-メチル-5,6-ジヒドロシクロペンタピラジン

(266) 5-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-7-メチル-5,6-ジヒドロ-5H-シクロペンタピラジン

(267) 1-[1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

(268) 1-[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

(269) 1-[1-(4-シアノプロピル)ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

(270) 1-[1-[2-(2-チエニル)エチル]ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

(271) 1-[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]-7,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

(272) 1-[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]-7,8-メチレンジオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

(273) 1-[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-8-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

(274) 1-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

- (275) 1-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン
- (276) 1-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-フルオロエチル]ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン
- (277) 1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ピペリジン
- (278) 1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-[6-(2-ヒドロキシ)エトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]ピペリジン
- (279) トランス-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-メトキシ-2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン
- (280) 1-[4-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペラジン-1-イル]-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン
- (281) 1-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペラジン-1-イル]-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン
- (282) 1-(4-フルオロフェネチル)-4-(2-メトキシベンゾシクロヘプタン-9-イル)ピペラジン
- (283) 5-[4-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペラジン-1-イル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン
- (284) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-5, 6-メチレンジオキシインドリン
- (285) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドール
- (286) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(N-イソプロピルカルバモイルメチル)インドール



- (287) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-メチルピロール-2-イル)インドール
- (288) 1-[1-(4-アセトアミドメチルフェネチル)ピペリジン-4-イル]インドール
- (289) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-シアノインドール
- (290) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)-3-メチルピペリジン-4-イル]インドール
- (291) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ホモピペリジン-4-イル]-6-メトキシインドリン
- (292) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピロリジン-3-イル]-6-メトキシインドリン
- (293) 3,3-ジメチル-1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロモインドリン
- (294) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(エチルカルバモイルメチル)インドール
- (295) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[N-(シクロプロピルカルバモイル)メチル]インドール
- (296) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[N-(イソブチルカルバモイル)メチル]インドール
- (297) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(n-プロピルカルバモイルメチル)インドール
- (298) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(テトラメチレンカルバモイルメチル)インドール
- (299) 1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-

カルバモイルメチルインドール

(300) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルメチルインドール

(301) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ジメチルカルバモイルメチルインドール

(302) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イルカルボニルメチル)インドール

(303) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[ビス(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルメチルインドール

(304) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)カルバモイルメチルインドール

(305) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルバモイルメチルインドール

(306) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(カルバモイルメチル)カルバモイルメチルインドール

(307) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイルメチルインドール

(308) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-シアノメチルカルバモイルメチルインドール

(309) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-メトキシエチル)カルバモイルメチルインドール

(310) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-フルオロエチル)カルバモイルメチルインドール

(311) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[2-(エチルカルバモイル)エチル]インドール

- (312) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]カルバモイルメチルインドール
- (313) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]カルバモイルメチルインドール
- (314) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(ピリジン-4-イル)メチルカルバモイルメチルインドール
- (315) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]カルバモイルメチルインドール
- (316) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メチルカルバモイルメチルインドール
- (317) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-メトキシピリジン-5-イルカルボニル)インドール
- (318) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[(2-メトキシピリジン-5-イル)ヒドロキシメチル]インドール
- (319) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシプロピル)インドール
- (320) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)インドリン
- (321) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-ヒドロキシプロピル)インドール
- (322) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メタンスルホンアミドメチルインドール
- (323) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-イソプロピルスルホンアミドメチルインドール
- (324) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6--n-ブ

ロピルスルホンアミドメチルインドール

(325) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-クロロプロピル)スルホンアミドメチルインドール

(326) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1,3-プロパンスルタム-2-イル)メチルインドール

(327) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロピオニルアミノメチルインドール

(328) 3-クロロ-1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドール

(329) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(4-ヒドロキシブチロイルアミドメチル)インドール

(330) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシエトキシインドール

(331) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メタンスルホニルインドール

(332) 1-[1-(2,6-ジフルオロ-3-ピリジルエチル)ピペリジン-4-イル]インドール

(333) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-フルオロインドール

(334) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]チアゾロ[5,4-f]インドール

(335) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(N-メチルメタンスルホニルアミノ)インドール

(336) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メタンスルホニルオキシインドール

- (337) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-カルバモイルインドール
- (338) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(N-メチルスルファモイルメチル)インドール
- (339) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドインドール
- (340) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1,2-ジヒドロキシプロパン-3-イル)カルバモイルメチルインドール
- (341) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(ピリジン-2-イル)メチルカルバモイルメチルインドール
- (342) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メチルカルバモイルメチルインドール
- (343) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-アセチルピペリジン-4-イル)メチルカルバモイルメチルインドール
- (344) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-エチルカルバモイルメチルインドール
- (345) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-エチルピペリジン-4-イル)メチルカルバモイルメチルインドール
- (346) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルメチルインドール
- (347) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1,3-ジオキサラン-2-イルメチル)カルバモイルメチルインドール
- (348) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アミノメチルインドール
- (349) 1-[1-(4-クロロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセト

アミドメチルインドール

(350) 1-[1-(3-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセ  
トアミドメチルインドール

(351) 1-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセ  
トアミドメチルインドール

(352) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセ  
トアミドメチルインドール

(353) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2,4  
-イミダゾリジンジオン-3-イル)メチルインドール

(354) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-イソ  
ブチルアミノメチルインドール

(355) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-イ  
ミダゾリドニル)メチルインドール

(356) 1-[1-[4-(4-フルオロフェニル)ブチル]ピペリジン-4-イル]  
-6-アセトアミドメチルインドール

(357) 1-[1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-  
アセトアミドメチルインドール

(358) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-ピ  
ロリドン-1-イル)メチルインドール

(359) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-N-メ  
チルアセトアミドメチルインドール

(360) 1-[1-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]ピペリジン-4-イ  
ル]-6-アセトアミドメチルインドール

(361) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-N-メ  
チルアミノメチルインドール

- (362) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(n-ブチリル)アミノメチルインドール
- (363) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-シクロプロパンカルボキサミドメチルインドール
- (364) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシアセトアミドメチルインドール
- (365) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ジフルオロアセトアミドメチルインドール
- (366) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-フルオロアセトアミドメチルインドール
- (367) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-クロロプロピオニルアミノ)メチルインドール
- (368) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-イミダゾカルボニルアミノメチルインドール
- (369) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-ヒドロキシプロピオニルアミノ)メチルインドール
- (370) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-3-ホルミル-6-アセトアミドメチルインドール
- (371) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-3-ヒドロキシイミノ-6-アセトアミドメチルインドール
- (372) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-3-ヒドロキシメチル-6-アセトアミドメチルインドール
- (373) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-クロロアセトアミドメチルインドール
- (374) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロ

モアセトアミドメチルインドール

(375) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(N, N-ジメチルアミノアセトアミド)メチルインドール

(376) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[(ピペリジン-1-イル)アセトアミド]メチルインドール

(377) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-ブromoプロピオニルアミノ)メチルインドール

(378) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-N, N-ジメチルアミノプロピオニル)アミノメチルインドール

(379) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピオニルアミノ]メチルインドール

(380) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-プロピオニルアミノメチルインドール

(381) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-フルオロアセトアミドメチルインドール

(382) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-ヒドロキシプロピオニルアミノ)メチルインドール

(383) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシアセトアミドメチルインドール

(384) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メトキシカルボニルアミノメチルインドール

(385) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-N, N-ジメチルアミノカルボニルアミノメチルインドール

(386) 1-[1-[2-(3-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドール



(387) 3-シアノ-1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドール

(388) 1-[4-[(1-ヒドロキシエチル)フェネチル]ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドール

(389) 1-[1-(4-ブロモフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドメチルインドール

(390) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ホルミルインドール

(391) 1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ヒドロキシメチルインドール

(392) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(1-ヒドロキシエチル)インドール

(393) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-ウレイドメチルインドール

(394) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-メチルウレイド)メチルインドール

(395) 3,3-ジメチル-1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-アセトアミドインドリン

(396) 2,2-ジメチル-1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-メトキシインドリン

(397) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-6-(3-メチルウレイド)メチルインドール

10. 請求項1記載の1,4-置換環状アミン誘導体またはその薬理学的に許容される塩からなる医薬。

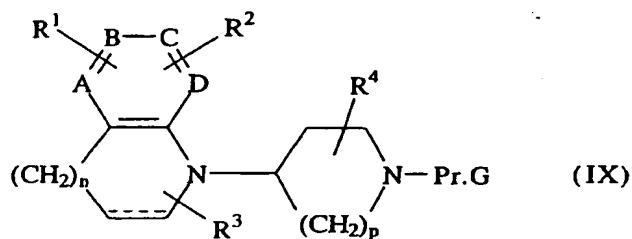
11. 請求項1記載の1,4-置換環状アミン誘導体またはその薬理学的

に許容される塩を有効成分とするセロトニン拮抗作用が有効な疾患の治療・改善・予防剤。

12. 請求項1記載の1,4-置換環状アミン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする痙性麻痺治療・改善・予防剤。

13. 請求項1記載の1,4-置換環状アミン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする筋弛緩剤。

14. 下記一般式で表される1,4-置換環状アミン誘導体 (IX) を

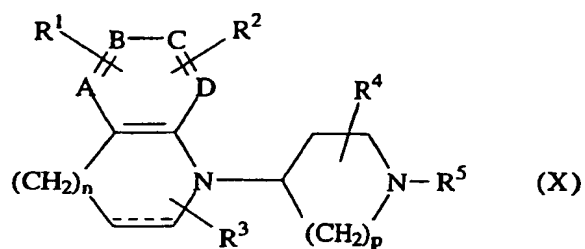


(式中、下記一般式で表される結合、



およびA、B、C、D、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、n、pは前記と同様の意味を有し、Pr.Gは水素原子または保護基を意味する。)

必要に応じて保護基を除き、さらにL-R<sup>5</sup> (式中、R<sup>5</sup>は前記と同様の意味を有し、Lは脱離基を意味する。) と反応させることを特徴とする下記一般式で表される1,4-置換環状アミン誘導体 (X) の製造法。

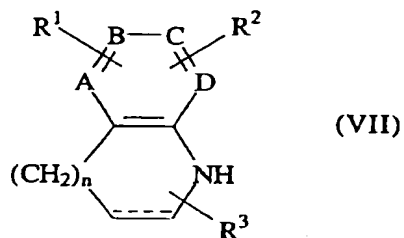


(式中、下記一般式で表される結合、



およびA、B、C、D、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、n、pは前記と同様の意味を有する。)

15. 下記一般式で表される縮合環状アミン (VII) と

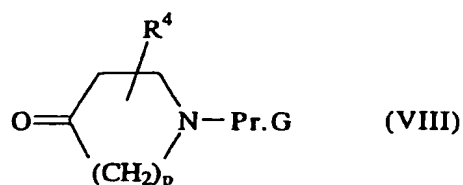


(式中、下記一般式で表される結合、



およびA、B、C、D、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、nは前記と同様の意味を有する。)

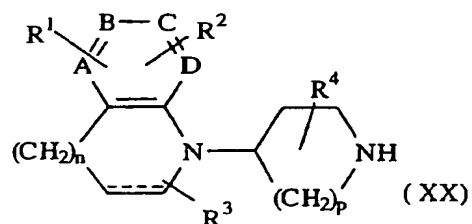
下記一般式で表される環状ケトン (VIII) を



(式中、 $R^4$ 、 $p$ 、Pr.Gは前記と同様の意味を有する。)

還元剤の存在下に反応させて1,4-置換環状アミン誘導体(IX)とし、続いて必要に応じて保護基を除き、さらに $L-R^5$ と反応させることを特徴とする請求項1記載の1,4-置換環状アミン誘導体(X)の製造法。

16. 下記一般式で表される4-置換環状アミン誘導体(XX)。



(式中、下記一般式で表される結合、



A、B、C、D、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $n$ 、 $p$ は前記と同様の意味を有する。

ただし $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ がすべて水素原子である場合を除く。)

17. 請求項1に記載した化合物又は、その薬理学上許容できる塩の有効量を人に投与してセロトニン拮抗作用が有効な疾患を治療する

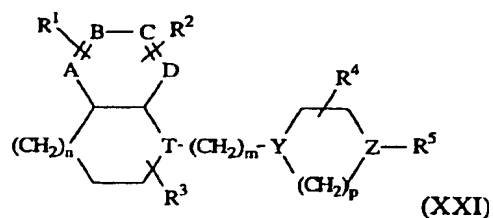
方法。

18. 請求項 1 に記載した化合物又は、その薬理学上許容できる塩をセロトニン拮抗作用が有効な疾患の治療に用いること。

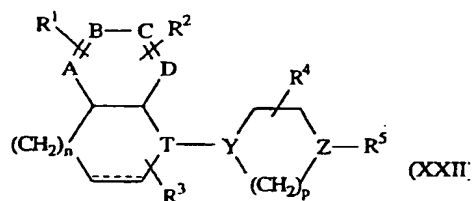
19.



が単結合であり、式 (XXI) で表される請求項 1 に記載した 1,4-置換環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。



20.  $m$  が 0 であり、式 (XXII) で表される請求項 1 に記載した 1,4-置換環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。



21.  $m$  が 1-6 である請求項 1 に記載した 1,4-置換環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

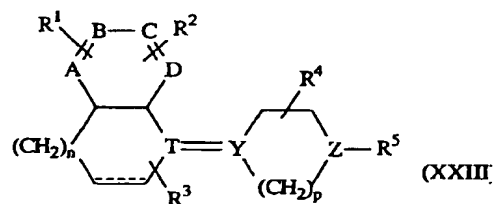
22. 下記化合物のいずれかである 請求項 21 に記載した 1,4-置換環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

(16) 1-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]メチルインドリン.

(17) 1-(2-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]エチル)インドリン

(243) 1-[(1-エチルピペリジン-4-イル)メチル]-3-(4-メトキシベンジル)インドリン

23. 下記式 (XXIII) で表される 1,4-置換環状アミン誘導体又はその薬理的に許容される塩。



24. 下記化合物のいずれかである 請求項23に記載した 1,4-置換環状アミン誘導体又はその薬理的に許容される塩。

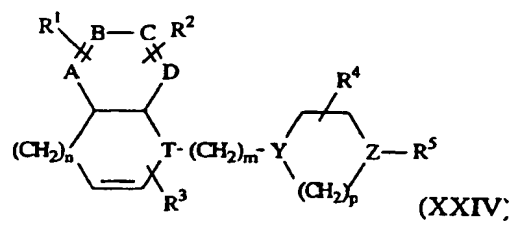
(256) 7-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イリデン]-5,6-ジヒドロピリジン

(265) 5-[1-(4-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イリデン]-7-メチル-5,6-ジヒドロシクロペンタピラジン

25.

==

が二重結合であり、式 (XXIV) で表される請求項 1 に記載した 1,4-置換環状アミン誘導体又はその薬理的に許容される塩。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01481

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>6</sup> C07D211/22, 217/02, 221/04, 295/08, 295/10, 295/12, 295/18, 401/04, 401/14, 403/04, C07D405/14, 409/14, 417/14, 471/04, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>6</sup> C07D211/22, 217/02, 221/04, 295/08, 295/10, 295/12, 295/18, 401/04, 401/14, 403/04, C07D405/14, 409/14, 417/14, 471/04, Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 96/23784, A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), August 8, 1996 (08. 08. 96), Full text & AU, 9646645, A & FI, 9703164, A	1-14, 16, 19-20
A	& NO, 9703508, A & ZA, 9600702, A & EP, 808313, A1	15
X	EP, 470039, A2 (H. LUNDBECK A/S), February 5, 1992 (05. 02. 92), Full text & NO, 9102739, A & AU, 9181411, A	1-14, 16, 19-20
A	& CA, 2048027, A & FI, 9103613, A & ZA, 9105805, A & PT, 98483, A & JP, 4-368367, A & NZ, 238956, A & US, 5393761, A	15
X	WO, 95/33721, A (H. LUNDBECK A/S), December 14, 1992 (14. 12. 92), Full text & AU, 9526698, A & ZA, 9504689, A	1-7, 10-14, 16, 19-20
A	& FI, 9604898, A & NO, 9605195, A & EP, 765311, A1 & JP, 10-501524, A	15
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search June 23, 1998 (23. 06. 98)		Date of mailing of the international search report July 14, 1998 (14. 07. 98)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01481

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 92/10192, A1 (H. LUNDBECK A/S), June 25, 1992 (25. 06. 92), Full text & ZA, 9109563, A & AU, 9189599, A & PT, 99673, A & EP, 560868, A1 & FI, 9302541, A & NO, 9302024, A & NZ, 240734, A & JP, 6-503073, A & US, 563784, A	1-3, 10-13, 19-20
X	WO, 97/06155, A1 (SYNTHELABO), February 20, 1997 (20. 02. 97), Full text & FR, 2737724, A1 & ZA, 9600702, A & AU, 9667053, A & EP, 843670, A1	1-2, 9-13, 19, 21
A		22
X	WO, 97/47601, A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), December 18, 1997 (18. 12. 97), Particularly Examples 119, 120, 141, 142, 166 & AU, 9729807, A	1-4, 9, 10-13
X	EP, 466585, A1 (ADIR ET COMPAGNIE), January 15, 1992 (15. 01. 92), Particularly p.36, formula IX, p.30 ; TABLE I, EXAMPLE 20, 21	1-2, 4, 10-13, 19, 21, 23
A	& FR, 2664592, A & CA, 2046495, A & PT, 98266, A & ZA, 9105326, A & JP, 4-230362, A & AU, 635851, B & US, 5240942, A & US, 5242933, A & US, 5250544, A & US, 5260317, A & US, 5278185, A & US, 5292761, A & NZ, 238884, A	22, 24-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01481

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

491/056, 513/04, A61K31/40, 31/435, 31/445, 31/47, 31/495, 31/535, 31/55

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

491/056, 513/04, A61K31/40, 31/435, 31/445, 31/47, 31/495, 31/535, 31/55

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01481

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17-18  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The subject matters of claims 17 and 18 pertain to therapeutic methods practised on the human body.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/01481

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07D211/22, 217/02, 221/04, 295/08, 295/10, 295/12, 295/18, 401/04, 401/14, 403/04, C07D405/14,  
409/14, 417/14, 471/04, 491/056, 513/04,  
A61K31/40, 31/435, 31/445, 31/47, 31/495, 31/535, 31/55

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07D211/22, 217/02, 221/04, 295/08, 295/10, 295/12, 295/18, 401/04, 401/14, 403/04, C07D405/14,  
409/14, 417/14, 471/04, 491/056, 513/04,  
A61K31/40, 31/435, 31/445, 31/47, 31/495, 31/535, 31/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)  
REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 96/23784, A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 8. 8月. 1996 (08. 08. 96), 全文, &AU, 9646645, A &FI, 9703164, A A &NO, 9703508, A &ZA, 9600702, A &EP, 808313, A1	1-14, 16 , 19-20  15
X	EP, 470039, A2 (H. LUNDBECK A/S) 5. 2月. 1992 (05. 02. 92), 全文, A &NO, 9102739, A &AU, 9181411, A A &CA, 2048027, A &FI, 9103613, A &ZA, 9105805, A &PT, 98483, A &JP, 4-368367, A &NZ, 238956, A	1-14, 16 , 19-20  15

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

23. 06. 98

国際調査報告の発送日

14.07.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

小川 慶子

印

4C

8014

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	&US, 5393761, A	
X	WO, 95/33721, A (H. LUNDBECK A/S) 14. 12月. 1992 (14. 12. 92), 全文, &AU, 9526698, A &ZA, 9504689, A &FI, 9604898, A &NO, 9605195, A	1-7, 10- 14, 16, 19-20
A	&EP, 765311, A1 &JP, 10-501524, A	15
X	WO, 92/10192, A1 (H. LUNDBECK A/S) 25. 6月. 1992 (25. 06. 92), 全文, &ZA, 9109563, A &AU, 9189599, A &PT, 99673, A &EP, 560868, A1 &FI, 9302541, A &NO, 9302024, A &NZ, 240734, A &JP, 6-503073, A &US, 563784, A	1-3, 10- 13, 19- 20
X	WO, 97/06155, A1 (SYNTHELABO) 20. 2月. 1997 (20. 02. 97), 全文, &FR, 2737724, A1 &ZA, 9600702, A &AU, 9667053, A &EP, 843670, A1	1-2, 9-13 , 19, 21
A		22
X	WO, 97/47601, A1 (吉富製薬株式会社) 18. 12月. 1997 (18. 12. 97), 特に, 実施例119, 120, 141, 142, 166 &AU, 9729807, A	1-4, 9, 10-13
X	EP, 466585, A1 (ADIR ET COMPAGNIE) 15. 1月. 1992 (15. 01. 92), 特に, p. 36, formula IX, 及び, p. 30, TABLE I, EXAMPLE 20, 21 &FR, 2664592, A &CA, 2046495, A &PT, 98266, A &ZA, 9105326, A &JP, 4-230362, A &AU, 635851, B	1-2, 4, 10-13, 19, 21, 23
A	&US, 5240942, A &US, 5242933, A &US, 5250544, A &US, 5260317, A &US, 5278185, A &US, 5292761, A &NZ, 238884, A	22, 24-25

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの1の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 17-18 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲17、18に記載された発明は、人体の治療方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの2の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。